

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y  
BIOQUÍMICA

TESIS

**EFFECTO CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO A PARTIR DE  
LA COMBINACIÓN DEL ACEITE DE *Copaifera paupera*  
(COPAIBA) Y EL EXTRACTO METANÓLICO DEL LÁTEX DE  
*Ficus insípida* Willd (OJÉ) EN HERIDAS INDUCIDAS EN  
RATONES ALBINOS**

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico y Bioquímico

TESISTAS: Natalia Andrea Mendoza Elías

José Luis Chávez Lozada

ASESOR: Nora Herrera Hernandez

Lima – Perú

2019

## **Dedicatoria**

*A Dios por estar a mi lado todos los días y permitirme haber llegado hasta este momento y por hacer que las personas que quiero estén junto a mí. A mis padres, Félix y Carmen que con su fortaleza y aliento me impulsan a cumplir con lo que me propongo, a mis hermanos, a mi abuela Jesús que desde el cielo me guía y protege, a mis tíos Víctor, Martha, María, Rosa, Marcos y César gracias a ellos por ser mí mejor apoyo en la vida y en mi carrera.*

*Natalia Andrea Mendoza Elías*

*Dedico este trabajo a Dios, a mis padres y en especial a mi madre por brindarme todo su apoyo; a mi familia y hermano por forjar mi camino; a los que estarán guiándome siempre desde el cielo (Fortuna y José Quinto); y a Fiorela por participe de este proyecto.*

*José Luis Chávez Lozada*

## **Agradecimiento**

*Queremos agradecer en primer lugar a Dios, por guiarnos y fortalecernos espiritualmente para empezar un camino lleno de éxito.*

*Gracias, de corazón a la Magíster Nora Herrera, nuestra asesora de tesis, muchas gracias por su dedicación, motivación, criterio y aliento. Ha sido un privilegio poder contar con su experiencia y su apoyo para la realización de esta tesis.*

*Gracias a los profesores de la universidad UIGV por compartir con nosotros sus conocimientos, nunca los olvidaremos.*

## Abreviaturas

INS: Instituto Nacional de Salud

MCA: Medicina complementaria alternativa

SVEIH: Sistema de vigilancia epidemiológica de infecciones intrahospitalarias

UNMSM: Universidad Nacional Mayor de San Marcos

## ÍNDICE

Acta de sustentación  
Dedicatoria  
Agradecimiento  
Abreviaturas  
Índice de tablas  
Índice de figuras  
Índice de anexos  
Resumen  
Abstract

	Páginas
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>3</b>
1.1 Descripción de la realidad problemática .....	3
1.2 Formulación del problema .....	4
1.2.1 Problema general .....	4
1.2.2 Problemas específicos .....	4
1.3 Objetivos .....	5
1.3.1 Objetivo general .....	5
1.3.2 Objetivos específicos .....	5
1.4 Justificación e importancia del estudio .....	6
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
2.1 Antecedentes del Estudio.....	8
2.1.1 Nacionales .....	8
2.1.2 Internacionales .....	9
2.2 Bases teóricas.....	12
2.2.1 Copaiba.....	12
2.2.2 Ojé.....	17
2.2.3. Cicatrización .....	22
2.2.4 Geles.....	24
2.3 Hipótesis.....	27

2.3.1 Hipótesis general .....	27
2.3.2 Hipótesis específicas.....	27
2.4 Variables.....	28
2.4.1 Tabla de Operacionalización de Variables .....	28
2.5 Marco Conceptual .....	28
<b>CAPÍTULO III: MÉTODO .....</b>	<b>30</b>
3.1 Tipo de estudio.....	30
3.2 Diseño a utilizar .....	30
3.3 Población.....	30
3.4 Muestra .....	31
3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	31
3.5.1 Obtención de la Muestra .....	31
3.5.2 Procesamiento de las muestras.....	32
3.5.4 Prueba de miscibilidad .....	38
3.5.5 Ensayo Farmacológico .....	38
3.5.6. Instrumentos de recolección de datos .....	43
3.6 Procesamiento de Datos .....	43
<b>CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
4.1 Presentación de resultados .....	44
4.2 Contrastación de hipótesis .....	54
4.3 Discusión de resultados.....	54
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>58</b>
5.1 Conclusiones .....	58
5.2 Recomendaciones .....	58
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>71</b>

## Índice de tablas

	Páginas
<b>Tabla 1.</b> Tabla de Operacionalización de Variables	28
<b>Tabla 2.</b> Lista de Ensayos realizados en el Tamizaje fitoquímico	34
<b>Tabla 3.</b> Tabla Resumen de los ensayos realizados para extracto metabólico de <i>Ficus insípida</i> Willd y el Aceite de <i>Copaifera paupera</i>	36
<b>Tabla 4.</b> Disolventes utilizados en la prueba de miscibilidad	38
<b>Tabla 5.</b> Definición de grupos para evaluar el efecto cicatrizante	40
<b>Tabla 6.</b> Resultados del tamizaje fitoquímico del aceite de <i>Copaifera Paupera</i>	44
<b>Tabla 7.</b> Resultados del tamizaje fitoquímico del extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida</i>	46
<b>Tabla 8.</b> Resultados del ensayo de miscibilidad del aceite de <i>Copaifera paupera</i>	48
<b>Tabla 9.</b> Resultados del ensayo de miscibilidad del látex de <i>Ficus insípida</i> Willd	49
<b>Tabla 10.</b> Porcentaje de efecto cicatrizante de los grupos ensayados	51
<b>Tabla 11.</b> Prueba de normalidad de los resultados del ensayo cicatrizante	52
<b>Tabla 12.</b> Comparaciones múltiples por el test de Dunnet con los resultados del ensayo cicatrizante	53

## Índice de figuras

	Páginas
<b>Figura 1.</b> Sesquiterpenos en la oleorresina del árbol de copaiba	14
<b>Figura 2.</b> Morfología General del <i>Copaifera paupera</i>	15
<b>Figura 3.</b> Morfología General del <i>Ficus Insípida</i> Willd	20
<b>Figura 4.</b> Suspensión resultante después de la agitación del extracto metanólico de <i>Ficus insípida</i> Willd con 4 mL de metanol	33
<b>Figura 5.</b> Mezcla bifásica con el extracto metanólico de <i>Ficus insípida</i> Willd	36
<b>Figura 6.</b> Aceite de <i>Copaifera paupera</i>	36
<b>Figura 7.</b> Depilación del tercio dorsal	41
<b>Figura 8.</b> Corte incisional de los ratones	41
<b>Figura 9.</b> Medida del corte	41
<b>Figura 10.</b> Administración de geles a los ratones albinos	42
<b>Figura 11.</b> Fuerza de tensión	42
<b>Figura 12.</b> Pesada de la arena utilizada en la fuerza de tensión	42
<b>Figura 13.</b> Tamizaje Fitoquímico del Aceite de <i>Copaifera paupera</i>	45
<b>Figura 14.</b> Ensayo de Baeyer para el Aceite de <i>Copaifera paupera</i>	45
<b>Figura 15.</b> Tamizaje fitoquímico del extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida</i> Willd	47
<b>Figura 16.</b> Ensayo de Nihidrina para el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida</i> Willd	47
<b>Figura 17.</b> Resultados del tamizaje fitoquímico del extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida</i> Willd y el aceite de <i>Copaifera paupera</i>	48
<b>Figura 18.</b> Prueba de miscibilidad del aceite de <i>Copaifera paupera</i>	49
<b>Figura 19.</b> Ensayo de miscibilidad en el látex de <i>Ficus insípida</i> Willd	50
<b>Figura 20.</b> Resultados del ensayo del efecto cicatrizante	51



## Índice de anexos

	Páginas
<b>Anexo 1.</b> Matriz de consistencia	72
<b>Anexo 2.</b> Certificación botánica de la planta <i>Copaifera paupera</i> por el Museo de Historia Natural de la UNMSN	73
<b>Anexo 3.</b> Certificación botánica de la planta <i>Ficus insípida</i> Willd por el Museo de Historia Natural de la UNMSM	74
<b>Anexo 4.</b> Certificado Sanitario de los ratones <i>Mus musculus</i> otorgado por el INS	75
<b>Anexo 5.</b> Ficha de recolección de datos para la evaluación del tamizaje fitoquímico	76
<b>Anexo 6.</b> Validaciones de la ficha de recolección de datos para la evaluación del tamizaje fitoquímico	77
<b>Anexo 7.</b> Ficha de recolección de datos para la evaluación del efecto cicatrizante del gel	79
<b>Anexo 8.</b> Validaciones de la ficha de recolección de datos para la evaluación del efecto cicatrizante del gel	80
<b>Anexo 9.</b> Evidencia de Ensayo Farmacológico	82

## RESUMEN

El objetivo de la investigación fue evaluar si el gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) tiene efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos. Se usó el método de extracción por centrifugación, para la muestra de *Ficus insípida* Willd obtenida por incisión del árbol *Ficus insípida*, a la cuál previamente se le añadió metanol para una mejor extracción, se utilizó el sobrenadante y se guardó en frascos color ámbar para la posterior elaboración de los geles y el tamizaje fitoquímico; además se utilizó el aceite extraído por incisión del árbol *Copaifera paupera*. Para la investigación farmacológica tópica, se preparó un gel base con una concentración del 10 % a partir de este gel se elaboraron 5 geles diferentes con las siguientes proporciones: G<sub>P</sub> Control positivo (Nodial®), G<sub>N</sub> Control negativo (gel base), G<sub>1</sub> Aceite de copaiba (100), G<sub>2</sub> extracto metanólico del Látex de ojé (100), G<sub>3</sub> Aceite de copaiba : extracto metanólico del Látex de ojé (70:30), G<sub>4</sub> Aceite de copaiba : extracto metanólico del Látex de ojé (50:50), G<sub>5</sub> Aceite de copaiba : extracto metanólico del Látex de ojé (30:70). Se utilizó el método por incisión y se midió el efecto cicatrizante a través de la fuerza de tensión. Los resultados mostraron que el grupo G<sub>5</sub> Aceite de copaiba: extracto metanólico del Látex de ojé (30:70) posee mayor efecto cicatrizante. Se concluyó que el gel elaborado si posee efecto cicatrizante en heridas inducidas, probablemente debido a los sesquiterpenos y diterpenos presentes en el aceite de *Copaifera paupera* además de los taninos, saponinas y aminoácidos presentes en el látex de *Ficus insípida* Willd.

**Palabras clave:** Efecto cicatrizante, aceite de copaiba, látex de ojé, diterpenos, taninos y aminoácidos.

## ABSTRACT

The objective of the research was to evaluate whether the gel made from the combination of *Copaifera paupera* oil (copaiba) and the methanolic extract of *Ficus insipida* Willd látex (ojé) has a cicatrizing effect on wounds induced in albino mice. The centrifugation extraction method was used, for the *Ficus insipida* Willd sample obtained by incision of the *Ficus insipida* tree, to which was previously added methanol for a better extraction, the supernatant was used and it was stored in amber flasks for later elaboration of gels and phytochemical screening; In addition, the oil extracted by incision of the *Copaifera paupera* tree was used. For topical pharmacological research, a base gel with a concentration of 10% was prepared from this gel. 5 different gels were prepared with the following proportions: G<sub>P</sub> Positive control (Nodial ®), G<sub>N</sub> Negative control (base gel), G<sub>1</sub> Oil copaiba (100), G<sub>2</sub> methanolic extract of Ojé látex (100), G<sub>3</sub> Copaiba Oil: methanolic extract of Ojé Látex (70:30), G<sub>4</sub> Copaiba Oil: methanolic extract of Ojé látex (50:50), G<sub>5</sub> Copaiba Oil: methanolic extract of Ojé látex (30:70). The incision method was used and the cicatrizing effect was measured through the tension force. The results showed that the group G<sub>5</sub> Copaiba oil: methanolic extract of Ojé látex (30:70) has a greater cicatrizing effect. It was concluded that the gel produced does has cicatrizing effect in induced wounds, probably due to the sesquiterpenes and diterpenes present in *Copaifera paupera* oil in addition to the tannins, saponins and amino acids present in the methanolic extract *Ficus insipida* Willd látex.

**Key words:** Cicatrizing effect, copaiba oil, the methanolic extract ojé látex, diterpenes, tannins and amino acids.

## INTRODUCCIÓN

La investigación tiene como finalidad proponer un gel con efecto cicatrizante dentro de la medicina alternativa y complementaria, siendo uno de los mayores problemas de la población peruana el acceso al sistema de salud, debido a que muchas veces en las zonas rurales es difícil encontrar centros de salud con capacidad resolutive para afecciones comunes más aún al acceso de medicina común. Siendo la medicina tradicional alternativa y complementaria una de las mejores opciones por ser igual de eficaz que la medicina común, de fácil acceso como también económicamente factible gracias a la gran biodiversidad biológica que existe en el país y además con muy poco riesgo adverso se busca con este trabajo darle un sustento científico a las plantas que son usadas de manera empírica y que más adelante puedan ser usadas de manera industrial.<sup>1</sup>

Los dos componentes principales del gel cicatrizante desarrollado en este trabajo son el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y del extracto metanólico látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) estas plantas son de fácil acceso para la población en especial para las poblaciones nativas amazónicas. Sus propiedades han sido estudiadas con el transcurso de los años lo cual estableció un antecedente para esta investigación, las muestras utilizadas fueron obtenidas a partir de una incisión en el tronco de estos árboles, dando como resultado un látex o aceite, ambos cuentan con investigaciones previas (<sup>2-7</sup>), los cuales analizaron los metabolitos presentes para *Copaifera paupera* (copaiba) : sesquiterpenos, diterpenos (ácido Copálico y ácido Kaurenico) y ácidos terpénicos. En cuanto a los ácidos grasos está formado por un 60% de ácidos grasos insaturados, y un 36% de ácidos grasos saturados como el Vaccenico, Elaídico, Linoleico, Palmítico, 7-10 octadienoico, Behénico y el Lignocerico. El 4 % restante lo conforman: Acido araquídico, 11-eicosano, esqualeno, butil hidroxitolueno y vitamina E(<sup>3,7</sup>) y para *Ficus insípida* Willd (ojé) se encontró la siguiente proteína :ficina(<sup>4,5</sup>) . Además del mecanismo de acción del extracto metanólico látex de *Ficus insípida* Willd (ojé), la cual según investigaciones posee un efecto anticoagulante in vitro o dosis dependiente sobre la vía extrínseca de la coagulación sanguínea a una concentración igual o mayor a 0,03125% (V/V) y que a una concentración igual o mayor a 0,15% (V/V) posee un potente efecto anticoagulante sobre ambas vías de la coagulación<sup>5</sup>.

Esta investigación evaluó el efecto cicatrizante de ambas plantas en diferentes proporciones y en conjunto; fue un estudio in vivo en ratones albinos con lesiones inducidas y tuvo como objetivo principal demostrar la eficacia del gel cicatrizante elaborado, esperamos que sirva como guía para futuras investigaciones.

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1 Descripción de la realidad problemática**

García et al<sup>8</sup> menciona que las heridas ocupan un porcentaje elevado en las demandas de los servicios de urgencias, tanto hospitalario como extrahospitalario. Son lesiones producidas por el efecto de un agente externo que actúa de manera brusca sobre una parte de nuestro organismo, provocando una rotura de la superficie cutánea o mucosa, una discontinuidad en el epitelio que lo reviste.

Las heridas infectadas son la mayor causa de morbilidad en el paciente quirúrgico. Se reporta que, en hospitales de todo el mundo, las infecciones de herida operatoria se ubican en primer lugar, con un 24% de los casos; y la infección en el sitio quirúrgico es la segunda causa con tasa promedio de 3.8% de acuerdo a las características propias de cada institución<sup>9</sup>

Con el aumento de las esperanzas de vida de la población, se ha incrementado la prevalencia de las heridas cutáneas agudas y crónicas que presentan problemas de cicatrización. Las cirugías, laceraciones, accidentes, infecciones, quemaduras, úlceras por presión, venosas o diabéticas son algunas de las principales causas de aumento cuyo tratamiento supone un elevado costo.<sup>10</sup>

Lima E et al<sup>11</sup> consideran que alrededor del mundo se ejecutan 234 millones de cirugías por año, con la mayoría de las heridas quirúrgicas resultando en cicatrización por primera intención. Las heridas quirúrgicas de primera intención pueden transformarse en complejas cuando presentan complicaciones como por ejemplo: infección, seroma y hematoma que causan dehiscencia, requiriendo cicatrización por segunda intención. La incidencia de herida quirúrgica compleja detallada en libros varía de 0,5% a 3,0% en adultos y 10,0% en ancianos, con la mortalidad variando de 10,0% a 45,0%. Inclusive, el número de nuevos casos de herida quirúrgica compleja se mantiene estable desde los años 1950, a pesar de los avances científicos acontecidos en el último siglo.

La situación de las heridas agudas en el Perú se ve reflejada en la investigación que la Dirección General de Epidemiología llevó a cabo entre los años 2009 y

2012, en donde un total de 15 679 infecciones intrahospitalarias, las cuales fueron informadas por los establecimientos de salud que son parte del sistema de vigilancia epidemiológica de infecciones intrahospitalarias (SVEIH), 4 548, es decir el 30 por ciento, se debieron a infecciones de herida operatoria<sup>12</sup>. Además, según el Estudio Nacional de prevalencia de Infecciones Hospitalarias llevado a cabo en el año 2015 por Quispe Z. menciona que en el tercer puesto de prevalencia se encuentran las heridas quirúrgicas luego de las neumonías y las infecciones al torrente sanguíneo<sup>13</sup>.

De seguir el problema en el país se desencadenaría una crisis de salud, ya que al no cicatrizarse correctamente las heridas tanto quirúrgicas como no quirúrgicas estas heridas podrían infectarse y/o no suturar adecuadamente lo que conllevaría a un mayor problema, siendo éste en algunos casos la causa de muerte del paciente.

Con esta investigación se desea incentivar el estudio de nuevas drogas naturales que aporten principios farmacológicos para ser utilizadas como una alternativa terapéutica.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema general**

¿El gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) tendrá efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?

### **1.2.2 Problemas específicos**

- ¿Existirán metabolitos mayoritarios responsables de la cicatrización en el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé)?
- ¿Existirá una proporción óptima del gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto

metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?

- ¿Existirá sinergia entre el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?

### 1.3 Objetivos

#### 1.3.1 Objetivo general

Evaluar el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos del gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé).

#### 1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar los metabolitos mayoritarios responsables de la cicatrización obtenido a partir del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé).
- Determinar la proporción óptima del gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) que influye en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.
- Comprobar si existe sinergia entre el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd



(ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.

#### **1.4 Justificación e importancia del estudio**

El presente estudio es de suma consideración dado que se posiciona en la utilización de medicina tradicional (MT).

Según la OMS<sup>14</sup>, la medicina tradicional se usa extensamente y está incrementando de manera considerable, se considera que el 80% y el 40% de la población de África y China respectivamente, utilizan la medicina tradicional con el fin de satisfacer sus necesidades sanitarias. Además, en Asia y América Latina, la población continúa el uso de la medicina tradicional como producto de creencias culturales. Entretanto el uso de la medicina complementaria y opcional (MCA) en países desarrollados se realiza de manera más habitual. El porcentaje de población que usa la MCA por lo menos una vez es de un 48% en Australia, un 70% en Canadá, un 42% en EE UU, un 38% en Bélgica y un 75% en Francia.

Peña A, Paco O<sup>15</sup> mencionan que, en América del Sur, se conoce que precisamente 70% de la población chilena y 40% de la población colombiana consumen medicina clásica. En la situación peruana, un estudio ejecutado en un hospital de Lima de cuarto nivel descubrió que cerca de 70% de pacientes utilizó alguna medicina tradicional. Una exploración realizada en los años 1980, en barrios marginales de Lima, descubrió que 57% de los encuestados manifestaba una disposición conveniente hacia la medicina tradicional.

Lujan E et al<sup>2</sup> mencionan que la medicina alternativa y complementaria (MAC) tiene algunas ventajas frente a la medicina común, como son su fácil acceso económico, bajo riesgo (si es usada adecuadamente), visión holística, humanitaria e individualizada del paciente, y mejor efecto terapéutico y calmante en enfermedades crónicas y terminales.

El estudio tiene como finalidad ofrecer un régimen alterno para los inconvenientes de cicatrización, además contribuirá a la existencia de una prueba científica que respalde la efectividad del gel obtenido por la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé).

Se usará la forma farmacéutica de gel en ratones albinos con heridas inducidas ya que es bien tolerada, de fácil de aplicación, una vez administrado desaparece de manera rápida y completa produciendo una sensación de frescor además tiene un costo accesible.

Se utilizará la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) por ser estas dos plantas originarias de la selva peruana, nos da una facilidad para adquirirlas sin que el costo sea elevado, además con evidencia científica podemos atribuirle el efecto cicatrizante ya que hasta ahora solo existe experiencia empírica y así poder darles la importancia debida a estas plantas peruanas.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes del Estudio

#### 2.1.1 Nacionales

**Bocanegra R<sup>3</sup>** durante el año 2009, desarrolló un estudio el cual tuvo como objetivo dar a conocer la susceptibilidad bacteriana in vitro del *Enterococcus faecalis* frente a diferentes concentraciones de aceite fundamental de *Copaifera officinalis* (copaiba) en comparación con hipoclorito de sodio al 2.5%. El tipo de estudio que utilizó fue experimental comparativo. La muestra estuvo constituida por 90 repeticiones realizadas (con aceite esencial de copaiba a diferentes concentraciones o con hipoclorito de sodio al 2.5%) en cada placa Petri, además de la cepa de *Enterococcus faecalis*. Se obtuvo como resultado que la susceptibilidad bacteriana in vitro del *Enterococcus faecalis* frente al aceite esencial de *Copaifera officinalis* (copaiba) al 100%, 75% y 50% fue mayor en comparación con hipoclorito de sodio al 2.5%. A través de este estudio se concluyó que la cepa *Enterococcus faecalis* fue susceptible frente a todas las concentraciones de aceite esencial de *Copaifera officinalis* (copaiba) y esta susceptibilidad fue directamente proporcional a la concentración utilizada.

En el año 2013, **Francia J<sup>4</sup>** realizó una investigación cuyo objetivo fue determinar la actividad antimicrobiana “in vitro” del aceite de *Copaifera paupera* frente a las bacterias patógenas: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). El tipo de estudio que se utilizó fue descriptivo, observacional y de corte transversal. Se usó la metodología de difusión en disco de Kirby-Bauer. Como resultado se logró un efecto antimicrobiano correcto con la cepa de *P. aeruginosa*. Además, se concluyó que el Aceite de Copaiba logró un efecto antimicrobiano a considerar sólo para la cepa de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), para la cepa de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) y *Escherichia coli* (ATCC 25922) no se logró un resultado satisfactorio, ya que se halló resistencia en estas cepas.

**Concha-Benavente F.,<sup>5</sup>** desarrolló una investigación cuyo objetivo fue comprobar el efecto anticoagulante in vitro y determinar la vía de la coagulación sobre la que actúa el látex de *Ficus insípida*, Comprobó que el látex de *Ficus insípida* alargó el tiempo de protrombina a una concentración mayor o igual a 0,03125% (V/V), y ambos, el

tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial a una concentración mayor o igual a 0,15% (V/V). Se concluyó que el látex de *Ficus insípida* posee un efecto anticoagulante *in vitro* dosis dependiente sobre la vía extrínseca de la coagulación sanguínea a una concentración igual o mayor a 0,03125% (V/V) y que a una concentración igual o mayor a 0,15% (V/V) posee un potente efecto anticoagulante sobre ambas vías de la coagulación.

#### 2.1.2 Internacionales

**Amorin L et al<sup>6</sup>** evaluaron la capacidad de cicatrización de la oleorresina obtenida del árbol de *Copaifera paupera*, su mecanismo de acción e identificaron sus componentes mayoritarios; se utilizaron ratones diabéticos *Swiss Webster* los cuales fueron tratados tópicamente con la oleorresina (100, 150 y 200 mg/kg) por 14 días consecutivos después de que se realizó una escisión en la parte posterior de los ratones. Las citoquinas, la retracción de la herida y la evaluación histológica se realizaron a los 3, 7 y 10 días (para citoquinas); 0, 3, 7, 10 y 14 días (para la retracción de la herida); y 7 y 14 días (para evaluación histológica). Las evaluaciones histológicas demostraron que el tratamiento con dosis más altas resultó en un mejor resultado y cierre de la herida, así como también niveles más altos de deposición de colágeno e índices de reepitelización incluso en comparación con el grupo tratado con colagenasa. La composición de la oleorresina de *C. paupera* se determinó mediante análisis GC-MS, el sesquiterpeno  $\alpha$ -copaeno fue el componente principal, representando el 22.9%, seguido por el ácido diterpeno hardwickiic (8.1%) y kaur-16-eno (6.5%). Los sesquiterpenos y diterpenos identificados de la oleorresina correspondieron a 60.2 y 25.4%, respectivamente. El tratamiento con oleorresina de *Copaifera paupera* demostró que es incluso mejor que un ungüento usado habitualmente para mejorar la cicatrización de heridas, lo que sugiere que esta oleorresina es una opción para el uso en pacientes diabéticos.

En Brasil, **Amorin A et al<sup>7</sup>** investigaron la actividad antihelmíntica del látex de *Ficus insípida* Willd y *Ficus carica* L. en ratones obtenidos del Instituto Nacional de Salud e infectados naturalmente con *Syphacia obvelata*, *Aspiculuris tetraptera* y *Vampirolepis nana*. El látex de *Ficus insípida* fue administrado vía intragástrica en dosis de 4 mL/kg/día a lo largo de tres días consecutivos, resultó eficiente en la supresión del 38,6% del número total de *S. obvelata*, siendo inexpressivo en la supresión de *A.*

*tetraptera* (8.4%) y segmentos de *V. nana* (6.3%). El látex de *Ficus carica*, fue administrado en dosis de 3 mL/kg/día, a lo largo de tres días consecutivos, resultó ser efectivo en la supresión de *S. obvelata* (41.7%) y no causó una supresión importante de *A. tetraptera* (2.6%) y *V. nana* (8.3%). Se concluyó que debido a la alta toxicidad aguda observada con enteritis hemorrágica y una débil efectividad antihelmíntica, no se sugiere la utilización en la medicina tradicional.

Adicionalmente en el mismo país, **Paivaa L et al**<sup>16</sup> estudiaron el efecto de la oleo-resina obtenida de la corteza del tallo de *Copaifera langsdorffi* sobre lesiones gástricas inducidas por etanol, indometacina, restricción de la hipotermia y estrés a ratas. La administración de la oleo resina fue por vía oral en dosis de 200 y 400 mg/kg esta investigación comprobó que la protección contra el daño gástrico causado por etanol y estrés es dependiente de la dosis recibida, y a una dosis de 400mg/kg también previno la ulceración gástrica inducida por indometacina. Además, en las ratas ligadas al píloro de 4 horas, la acumulación de jugo gástrico y la secreción de moco se potenciaron significativamente por la oleorresina, mientras que la acidez total se inhibió. Dados los resultados de la investigación se destaca el potencial gastro protector de la oleorresina de *Copaifera langsdorffi* y se recomienda un estudio sistemático sobre este remedio tradicional<sup>14</sup>.

En Bolivia, **Quiroga M**<sup>17</sup> realizó un estudio en base a 2 especies vegetales antiparasitarias de la Farmacopea Tacana: *Galipea longiflora* (evanta) y *Ficus spp.* (ojé). El objetivo principal fue la validación del uso tradicional como antiparasitario de las mencionadas especies. Se realizó un examen coproparasitológico seriado a niños de la escuela Charcas II aplicando el método de Ritchie para la evaluación microscópica, con el fin de validar la Evanta como antiparasitario. Para el estudio del Ojé, se utilizaron métodos de cuantificación de proteínas (Biuret), determinación de actividad proteolítica sobre azocaseína (Cristen-Marshall) y leche (Balls y Hoover), además de caracterización por SDS-PAGE. El resultado de Evanta como antiparasitario muestra un control en los niveles de parasitosis y disminución de parásitos por muestra. El estudio del látex de Ojé demostró concentraciones de proteínas, actividad proteolítica y especies proteínicas por SDS-PAGE variables entre zonas de colecta.

En India **Arunachalam K y Parimelazhagan T** <sup>18</sup>, realizaron un estudio acerca del jugo de las hojas (*Ficus amplissima*) y su efecto en la aplicación externa en las heridas. El objetivo principal fue la evaluar el efecto: antiinflamatorio, cicatrizante de heridas y antioxidante in vivo. El extracto de acetona de las hojas de *Ficus amplissima* se estudió para determinar la actividad antioxidante enzimática a través de diferentes ensayos, primero actividad antiinflamatorio mediante el uso de carragenina y modelos de edema de pata de rata inducidos por histamina (50 mg, 100 mg de extracto de acetona), segundo la actividad de curación de heridas incorporando en 2 dosis (1% (p/p) y 2% (p/p)) de extracto de acetona y ungüento simple base BP en una concentración del 0,5% (p/p) utilizando modelos de escisión y herida de incisión en ratas. Se estudió la contracción de la herida en el modelo de escisión y el período de epitelización, mientras que la incisión del modelo de herida se evaluó mediante la determinación de la resistencia a la tracción. Resultados: las hojas de *Ficus amplissima* expresaron una potente actividad antiinflamatoria y un antioxidante in vivo donde 100 mg de extracto de acetona mostraron una alta actividad. El tratamiento de las heridas con la pomada que contenía un 2% (p/p) de extracto de acetona exhibió una actividad significativa de cicatrización de la herida Conclusión: El extracto de acetona de las hojas de *Ficus amplissima* exhibió mejor actividad antiinflamatoria, cicatrizante y antioxidante in vivo probablemente debido a los fenoles constituyentes.

Adicionalmente en el mismo país **Murti K et al**<sup>19</sup> realizó un estudio acerca de las raíces de *Ficus benghalensis* que tuvo como objetivo demostrar la actividad de cicatrización de heridas del extracto acuoso y etanólico de raíces de *Ficus benghalensis*. El método utilizado para la evaluación de la cicatrización de heridas de ambos extractos fue mediante tres modelos: incisión (resistencia a la tracción de la piel que es el peso en gramos requerido para romper la herida / piel, se midió con un tensiómetro), escisión (El número de días requeridos para la caída de la escara sin ninguna herida residual) y herida en el espacio muerto (a resistencia a la tracción se midió por constante continua técnica de flujo de agua). En incisión y espacio muerto se aplicaron los extractos diariamente por vía tópica hasta el décimo día posterior a la herida, mientras que en el modelo de escisión era hasta el final proceso de epitelización. Al grupo estándar se le administró diariamente povidona pomada yodada por vía tópica. Resultados: La investigación demostró que ambos extractos pudieron aumentar la resistencia a la rotura de herida/piel (modelo de incisión).

disminución del período de epitelización, aumento del porcentaje de contracción de la herida (modelo de escisión), aumentar el contenido de hidroxiprolina (modelo de herida en el espacio muerto) en comparación con el control grupo ( $p < 0,05$ ). Conclusiones: Según el resultado, se concluye que el extracto acuoso es más efectivo que el extracto etanólico. Sin embargo, se necesita más investigaciones especialmente en estudios de toxicidad del extracto etanólico.

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Copaiba**

El nombre “Copaiba” es la denominación que comúnmente se utiliza para todo el género de copaífera, éste tiene un origen indígena: “Cupa-yba” que significa “árbol de depósito”, esto debido a las virtudes medicinales que los nativos le atribuyeron<sup>20</sup>.

El árbol de *Copaifera paupera* es aborigen del Sudamérica, pero también se encuentra en Puerto Rico y Hawaii, Silvia y Viera<sup>21</sup>.

El alemán Georg Marcgrave, botánico de profesión utilizó por primera vez el término Copaiba en 1628, sus notas y apreciaciones fueron de utilizada para que el biólogo y botánico austriaco Nikolaus Von Jacquin desarrolle una descripción detallada de las especies previamente estudiadas por Marcgrave. Años más tarde se realizó la correcta clasificación y descripción de las especies del género Copaífera por el naturalista y botánico Carl von Linneo. El árbol tiene un tronco de aspecto oscuro y áspero al tacto. Sus hojas son pecioladas y alternas. Además sus flores son hermafroditas y dan un fruto que contienen una sola semilla, la cual tiene forma ovalada, de cubierta dura y color oscuro casi negro. Cada 5 años ocurre la fructificación del Copaiba<sup>22</sup>.

Una de las partes más aprovechables del árbol de copaiba es la madera. Según Paucar y Rojas en su investigación consideran de gran calidad a esta madera, resistente al ataque de hongos y fácil de trabajar entre sus principales usos se encuentran: producción de parquet, muebles, canoas, entre otros<sup>23</sup>.

La oleorresina de copaiba, la cual erróneamente se denomina como aceite de copaiba, es un exudado compuesto de ácidos resinosos y compuestos volátiles<sup>24</sup>. Es extraída del tronco del árbol, es aromática y fluida que al contacto con el aire se espesa<sup>23</sup>; además presenta una diversa gama de colores la cual varía según especie y esta va desde un transparente, amarillo a marrón claro<sup>25</sup>.

#### 2.2.1.1 Definiciones

##### **Taxonomía**

Según Tropicos.org<sup>26</sup>, la descripción taxonómica es la siguiente:

REINO: Plantae

DIVISIÓN: Magnoliophyta

CLASE: Equisetopsida

SUBCLASE: Magnoliidae

ORDEN: Fabales

FAMILIA: Fabaceae Lindl.

GÉNERO: *Copaifera* L.

ESPECIE: *Copaifera paupera* (Herzog) Dwyer

Nombre común: "Copaiba", "Copaifera".

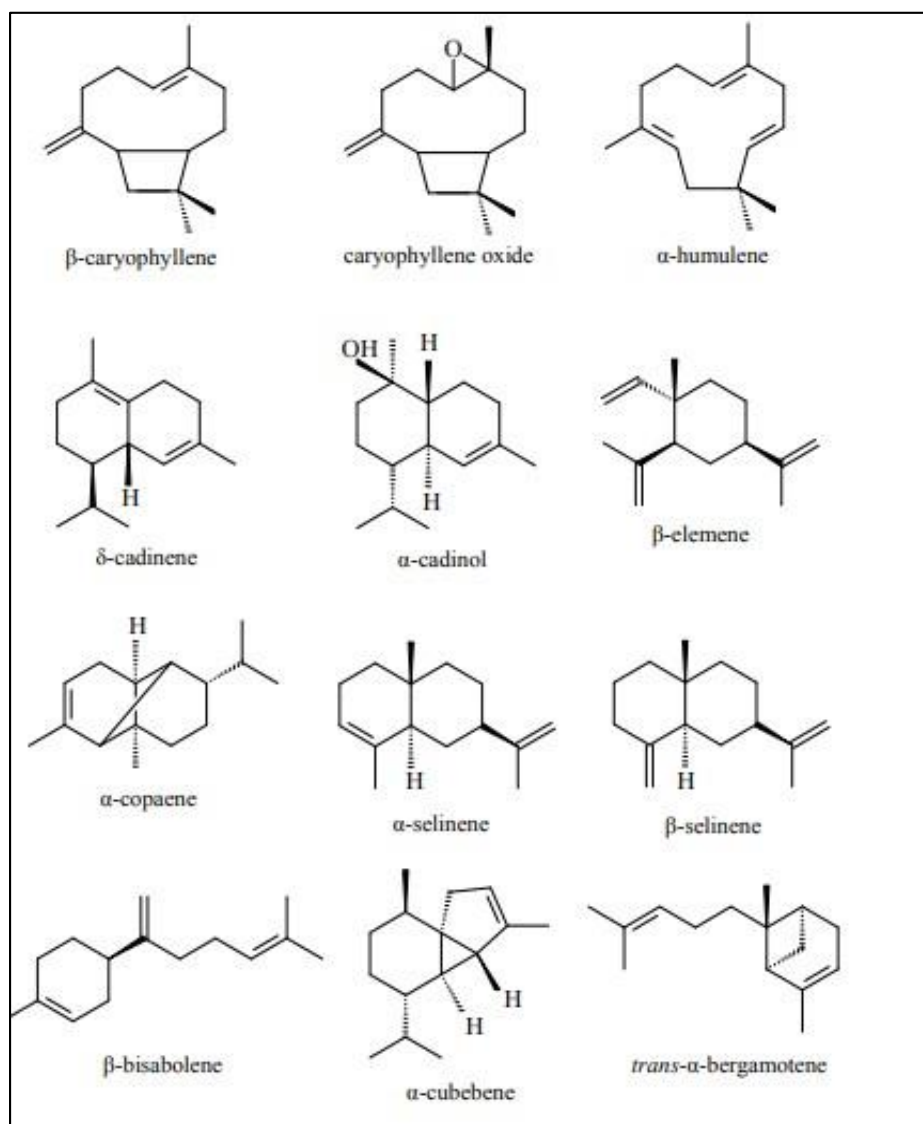
#### 2.2.1.2 Metabolitos Secundarios

Según la investigación de Cascón y Gilbert, los constituyentes principales del látex de copaiba son los diterpenos y sesquiterpenos, de los cuales su composición varía dependiendo de las especies<sup>27</sup>.

Leandro L, Sousa F, Souza P et al <sup>28</sup> nos mencionan que al menos 38 sesquiterpenos han sido identificados: de estos 35 fueron hallados en las oleorresinas de *C. duckei*, *C. paupera*, *C. piresii*, *C. pubiflora*, *C. reticulada*: ciclozativeno, 7 – episesquithujene, cyperene, cis-Bfarneseno, guaia-6, 9-dien, epi-B-santalene(E)—farneseno, sesquisabinene, 4,5-diepiaristolochene, germacreno A, trans-cadina-1,4-dieno, Bchamigrene, cis-B-guaiene; viridiflorene, y-gurjuneno, y-curcumeno, epicubebol, valenceno, trans-B-guaiene, (E,E)-&-farneseno, (Z)-&-bisaboleno, &-



bulnesene, B-curcumeno, (Z)-y-bisaboleno, 7-epi-&selineno, transcadina-1,4-dieno,(E)-y-bisaboleno, glubolol, humeleno epóxido, epicubenol, cubenol, epi-&muurolol y la epi-B-bisabolol. Los sesquiterpenos principales que se encuentran en las oleorresinas de copaiba son:  $\beta$ -cariofileno, óxido de cariofileno,  $\alpha$ -humuleno,  $\delta$ -cadineno,  $\alpha$ -cadinol,  $\alpha$ -cubebene,  $\alpha$ - y  $\beta$ -selinene,  $\beta$ -elemene,  $\alpha$ -copaene, trans- $\alpha$ , bergamotene y  $\beta$ -bisabolene (Figura 1).

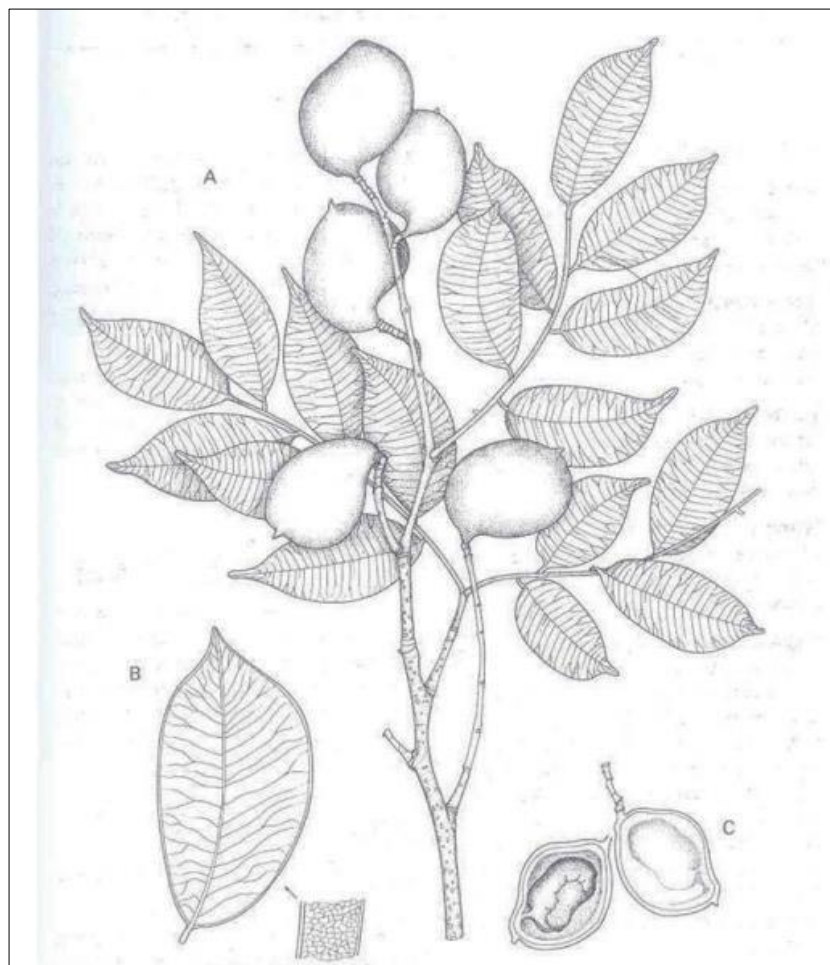


**Figura 1.** Sesquiterpenos en la oleorresina del árbol de copaiba<sup>28</sup>

Paiva L., Gurgel L., Silva R. et al <sup>25</sup> identifican que el ácido kaurénico se encuentra presente en la oleorresina del árbol de copaiba. Según un estudio realizado por Van Vuuren SF<sup>30</sup>, el compuesto diterpenoide que contiene la oleorresina del árbol de copaiba: el ácido kaurénico tiene actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* y *Bacillus subtilis*.

### 2.2.1.3 Características

El árbol de la especie *Copaifera paupera*(Herzog) Dwyer, mide aproximadamente entre 30 a 35 metros de alto, oriundo de la selva baja, con un olor pronunciado. Sus hojas son compuestas pinnadas de folíolos alternos, glabras, subcordadas y pequeñas, de un color verde negruzcas al secar; con nerviaciones reticuladas, intrincadas en el haz y el envés, con estípulas pequeñas y caducas. Sus flores son blancas, pequeñas, sésiles, fraganciasas, con espigas no ramosas en ramas laterales; sépalos cuatro, unidos en la base, imbricados, sin pétalos; androceo de diez estambres libres con anteras versátiles; ovario hirsuto, brevemente estípitado, el estilo filiforme encorvado con estigma truncado o capitado. Fruto en vainas glabras subsésiles, pequeñas, usualmente con una sola semilla oscura con arilo amarillo naranja <sup>31</sup>.



**Figura 2.** Morfología General del *Copaifera paupera*<sup>31</sup>

#### 2.2.1.4 Especies

De acuerdo con Hutchinson <sup>31</sup> el género *Copaifera* comprende 30 especies divididas entre tropicales americanas y africanas. *C. officinalis* es una fuente de resinas duras y oleoresinas (“copal”) usadas en la industria maderera (“iron wood”: árbol de hierro) de América Tropical. El bálsamo de copaiba se obtiene por incisión de los troncos de *C. officinalis* o a partir de otras especies tales como *C. multifuga* Hayne de Brasil (“Cubaphyba oil”). Otra especie de *Copaifera*, *C. salikonada* Heckel (Africa Occidental) proporciona un barniz conocido como “bubinga”

#### 2.2.1.5 Usos medicinales

Veiga-Junior et al <sup>22</sup> detallan en su investigación que las propiedades medicinales de los aceites de copaiba eran conocidas entre los indios americanos, quienes probablemente observaron que los animales se frotaban en los troncos de los árboles de copaiba para curar sus heridas.

Mejia y Rengifo<sup>29</sup> describen que la antiinflamación es una de las principales propiedades terapéuticas. Los hidrocarburos y sesquiterpenos, son los responsables de dicha acción, además contienen bisaboleno el cual se utiliza como antitumoral, antibacteriano, expectorante, diurético, analgésico y vasodilatador.

Machaca <sup>32</sup> afirma que esta planta vegetal también es utilizada como cicatrizante y desinflamante natural en la selva amazónica, las etnias que habitan en esta región lo utilizan en casos de psoriasis y gastritis dando buenos resultados.

Las oleorresinas o látex de las diversas especies de *Copaifera* son usadas en la medicina popular y en la industria de los cosméticos sin prestar la debida consideración a la diferencia que existe entre ellos. Estas oleorresinas obtenidas de los árboles del género de *Copaifera* son ampliamente usados entre las comunidades brasileras como medicina bajo el nombre de “bálsamo de copaiba”, el cual actúa principalmente como un agente cicatrizante, antiséptico e antiinflamatorio <sup>27</sup>.

### 2.2.2 Ojé

*Ficus insípida* Willd, conocida comúnmente con el nombre de Ojé, cuyo látex ha sido usado hace muchos años por habitantes de la Amazonía Peruana como antihelmíntico, es un claro ejemplo de una planta con efecto terapéutico exitoso. El látex de *Ficus insípida* Willd posee un gran contenido de enzimas pertenecientes a la familia de las cisteínas proteasas, entre las que destaca la Ficina como principal componente<sup>13</sup>.

#### 2.2.2.1 Definiciones

#### **Taxonomía**

Según Tropicos.org<sup>26</sup>, la descripción taxonómica es la siguiente:

REINO: Plantae

DIVISIÓN: Magnoliophyta

CLASE: Equisetopsida

SUBCLASE: Magnoliidae

ORDEN: Rosales

FAMILIA: Moraceae

GÉNERO: *Ficus*

ESPECIE: *Ficus insípida* Willd.

Nombre común: "Ojé".

#### 2.2.2.2 Metabolitos secundarios

Gómez sostiene que los metabolitos encontrados en el *Ficus* son los siguientes: Ficina, Filoxantina, B-amyrina, lupeol, lavandulol, phyllanthol, eloxantina, filantelol, doxantina, de los cuales el más importante para los fines curativos es la ficina<sup>33</sup>.

Ficina:

Es una enzima proteolítica obtenida del látex de al menos dos especies y distintas variedades de Ficus (Moráceas), es una de las proteasas vegetales mejor conocidas. Se obtiene del látex coagulado proveniente de cortes o incisiones practicados en los brotes de los tallos de la higuera. La Ficina del látex de diversas especies de Ficus (familia Moráceas) es una enzima proteolítica que hidroliza péptidos, amidas y ésteres, ha sido también denominada “pepsina vegetal”. A diferencia de la pepsina, actúa tanto en medio ácido como en medio neutro o alcalino. Se ha utilizado en la digestión de proteínas, para el ablandamiento de carnes y en la fabricación de quesos. La actividad de esta enzima depende de la edad de la planta, así como también de la época del año en que se realiza la extracción del mismo; en invierno la extracción de látex es muy limitada<sup>33</sup>.

#### 2.2.2.3 Características

Los Ficus son especies leñosas mayormente arbóreas o arbustivas, a veces trepadoras o rastreras, al menos en su fase juvenil, con látex lechoso. Poseen hojas simples, espiraladas, generalmente alternas, enteras, dentadas o lobadas. Flores unisexuales, a veces estériles, diminutas, dispuestas en el interior de un receptáculo carnoso acopado denominado sicono, abierto por un poro u ostiolo apical que se encuentra cerrado por pequeñas brácteas. Las flores pueden ser de 3 clases, masculinas, femeninas y de agalla, que sirven para alimentar las larvas de las avispas polinizadoras. El fruto complejo, denominado sicono, está constituido por el receptáculo carnoso que porta en su interior los pequeños aquenios<sup>34</sup>.

El género comprende de 700 a 750 especies distribuidas por las regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo<sup>34</sup>.

## Morfología General

Frederickse<sup>35</sup> los bibosis con sistema propio de sustento tienden a formar parte del dosel o a tener posiciones emergentes en el bosque, además de ser árboles que viven muchos años. En su mayoría son especies siempre verdes que cambian sus hojas, aunque en ciertas ocasiones se producen lapsos en los que los árboles quedan sin hojas entre los períodos de producción de éstas. Los bibosis higueros tienen fustes gruesos con grandes aletones al alcanzar la madurez. La base de un árbol grande con aletones puede llegar a medir 4 m o más de diámetro. La corteza es típicamente lisa, mostrando generalmente áreas de exfoliación. Al igual que otros miembros de las Moráceas, los bibosis exudan un látex blancuzco al ser cortado, el cual se oxida tornándose café o amarillo. La especie *F. glabrata* se distingue por su tronco rojizo con corteza exfoliante que revela manchas anaranjadas o amarillas. La corteza de *F. gomelleira* es rojo-grisácea con numerosas lenticelas y corteza interna de color amarillo. Las siguientes descripciones de especies corresponden a Berg et al. (1984) y a especímenes recolectados por los autores.(A)

## Hojas

Frederickse<sup>35</sup> las hojas de los bibosis están dispuestas en espirales y presentan estípulas terminales cónicas al final de las ramas delgadas, las cuales eventualmente dejan cicatrices a intervalos sobre las ramas. *F. insípida* - Hojas subcoriáceas oblongas a elípticas 9-25 cm de largo y 3-11 cm de ancho. El ápice acuminado a redondeado y la base de la hoja redondeada a subaguda. El haz glabro o escabroso y el envés escabroso a hirtulo, 18- 25 nervios laterales, pecíolo 2.5-6 cm, estipula 5-12.5 cm

## Flores

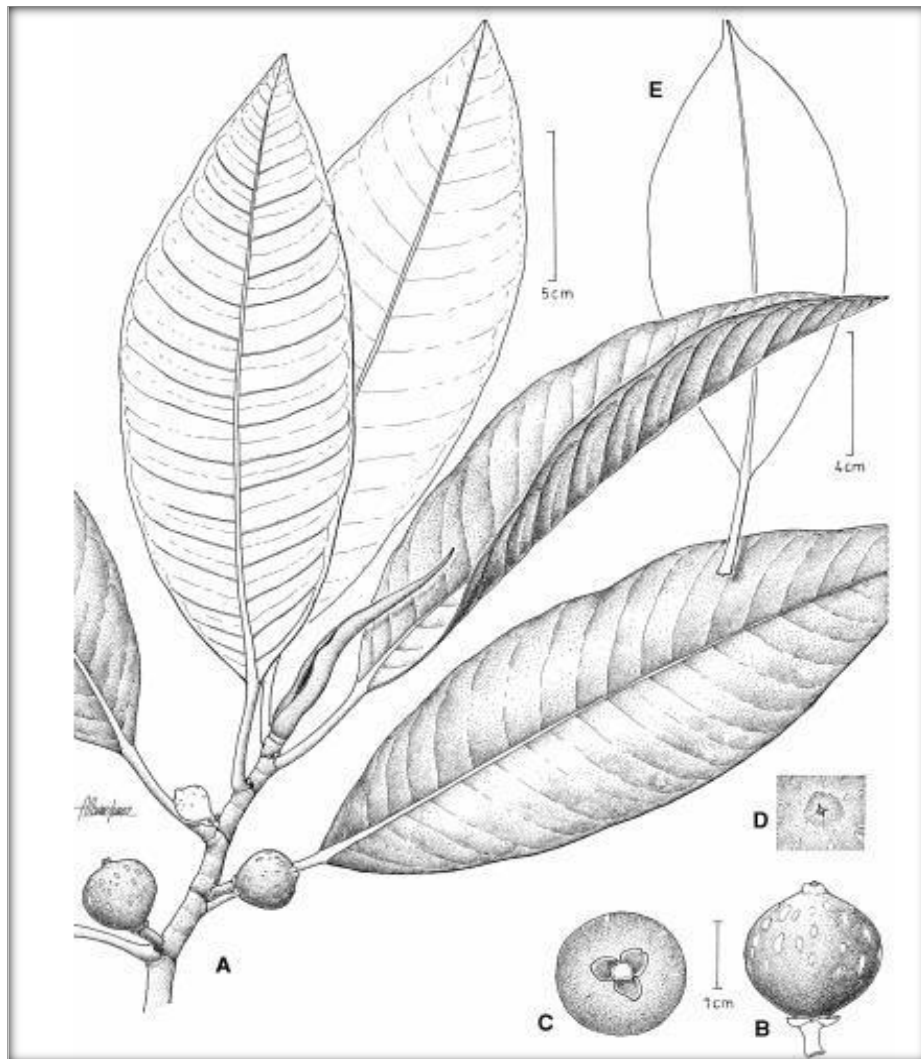
Frederickse<sup>35</sup> las flores de bibosis crecen en masas dentro de un receptáculo en forma de urna llamado sicono. Tanto los estambres como el estigma están expuestos para permitir la polinización por medio de avispas(E).

## Frutos

Frederickse<sup>35</sup> los frutos son pequeños aquenios o drupas unidos en las paredes del sicono. *F. insípida* - Frutos globosos solitarios dispuestos en las axilas de las hojas 1.5-3 cm de diámetro (secos), diminutamente pubescentes. El ostíolo plano y prominente, 2 -3 mm de diámetro. El pedúnculo 0.8-1.8 cm, brácteas basales 2.5 mm. (C,B).

## Árbol

Frederickse<sup>35</sup> Perteneciente a la Familia Moraceae, recibe los nombres locales de “amate”, “higuera blanca” o “higuera macho”. Llega a alcanzar alturas hasta de 27 m, con contrafuertes en la base.



**Figura 3.** Morfología General del *Ficus Insípida* Willd<sup>35</sup>

#### 2.2.2.4 Especies

Williams et al<sup>36</sup> el género *Ficus* pertenece a la familia Moraceae y al orden Urticales. La familia Moraceae está compuesta de árboles y arbustos que característicamente tienen un jugo lechoso. El jugo lechoso de plantas de al menos 5 géneros contiene una elevada actividad proteolítica. Éstos son *Maclura* (osage naranja: palo de arco), *Morua* (morera), *Brosimum* (nuez de pan), *Broutssonetia* (mora de papel) y *Ficus* (varias especies de higueras).

Según Williams et al<sup>36</sup> *Ficus* incluye a uno de los géneros más grandes de plantas que florecen con cerca de 750 especies nombradas, las mismas están ampliamente difundidas en las regiones tropicales y sub-tropicales del mundo. Pertenecen a este género diversas formas tales como el higo comestible común (*F. carica*), la higuera sicómora (*F. sycomorus*), la higuera de Bengala (*F. indica* y *F. benghalensis*), varias higueras estrangulantes; varias especies que incluyen a *F. bonplandiana* y *F. padifolia*, árbol de caucho (*F. elastica*) y la higuera trepadora (*F. repens*). Quizás las únicas características que unifican a este género (que incluye a vides, arbustos, y árboles), es el látex lechoso y la producción de frutos, los cuales difieren marcadamente en el tamaño, la forma, el color, la localización de la planta, y la frecuencia de aparición entre las diferentes especies.

Menciona Williams et al<sup>36</sup> que otro rasgo común de este género es la elevada actividad proteolítica del látex. Previamente se ha demostrado que el látex de *F. glabrata* y *F. carica* tiene una actividad proteolítica muy alta.

#### 2.2.2.5 Usos medicinales

##### Látex

Mejia K; Rengifo E.<sup>29</sup> Para casos de odontalgia se utiliza la aplicación local del látex fresco, con un algodón, parasitosis intestinal se utiliza una taza mediana de látex disuelto en jugo de naranja o agua azucarada; tomar cada tres días, para casos de Leishmaniasis se realiza la aplicación del látex directamente en la herida durante tres días o más, hasta observar cicatrización de la llaga.



### 2.2.3. Cicatrización

La cicatrización es un proceso dinámico, interactivo y complejo, en el cual participan mediadores solubles extracelulares, células sanguíneas, células de la matriz tisular, y del parénquima<sup>38</sup>.

El proceso incluye una serie de procesos: la migración celular<sup>38</sup> proliferación, diferenciación<sup>39</sup> y formación de matriz extracelular<sup>40</sup> incluidas también las interacciones célula-célula y célula-Matriz<sup>41</sup>.

#### 2.2.3.1 Definiciones

Proceso de cicatrización secuencia de eventos bioquímicos complejos y ordenados que ocurren en respuesta a las lesiones tisulares y conducen a la reconstrucción del mismo<sup>38</sup>.

Fases de la cicatrización: coagulación, inflamatoria, proliferativa y de maduración<sup>38</sup>.

#### 2.2.3.2 Características

Proceso de cicatrización en piel

La cicatrización es un proceso biológico, físico-químico y celular cuya finalidad es favorecer la recuperación funcional de los tejidos que han sido lesionados. Todas las heridas sin importar del tipo que sean siguen el mismo proceso de cicatrización, que se caracteriza por presentar las siguientes fases<sup>42</sup>.

##### Fase I -Coagulación

Guarín C; Quiroga P; Landínez N. <sup>43</sup> mencionan que esta fase inicia inmediatamente después de presentarse la lesión y se altera la integridad del tejido; tiene una duración de hasta 15 minutos. Su objetivo principal es evitar la pérdida de fluido sanguíneo mediante el cese de la hemorragia y la formación del coágulo, protegiendo así el sistema vascular y la función de los órganos vitales. El coágulo formado tiene funciones específicas tanto de activación celular como de mediación y andamiaje para las células que promueven la fase de inflamación y regeneración del tejido

## Fase II- Inflamatoria

Esta fase tiene su inicio hacia el minuto 16 y presenta una duración de hasta seis días; se presenta como respuesta protectora e intenta destruir o aislar aquellos agentes que representen peligro para el tejido, ya que sin dicha remoción de las células afectadas no se dará inicio a la formación de nuevo tejido mediante la activación de queratinocitos y fibroblastos<sup>43</sup>.

## Fase III - Proliferación

Es la tercera etapa dentro del proceso de cicatrización, derivada del proceso de inflamación y precursora de la fase de maduración; se inicia hacia el tercer día y dura aproximadamente de 15 a 20 días. El objetivo de esta fase es generar una barrera protectora, con el fin de aumentar los procesos regenerativos y evitar el ingreso de agentes nocivos; se caracteriza por la activación de dos grandes procesos: angiogénesis y migración de fibroblastos, los cuales facilitan la formación de una matriz extracelular (MEC) provisional, que proporciona un andamiaje para la migración celular y la síntesis de una MEC madura<sup>43</sup>.

## Fase IV - Maduración

Esta fase se caracteriza por la formación, organización y resistencia que obtiene el tejido al formar la cicatriz, lo cual se obtiene de la contracción de la herida generada por los miofibroblastos y la organización de los paquetes de colágeno; esta inicia simultáneamente con la síntesis de la matriz extracelular en la fase de proliferación y puede durar entre uno y dos años, dependiendo la extensión y características de la lesión<sup>43</sup>.

### 2.2.3.3 Tipos

#### Por Primera Intención<sup>44</sup>

-Es una forma de cicatrización primaria que se observa en las heridas operatorias y las heridas incisas. Este proceso requiere de las siguientes condiciones:

Ausencia de infección de la herida

Hemostasia perfecta

Afrontamiento correcto de sus bordes

Ajuste por planos anatómicos de la herida durante la sutura

#### Por Segunda Intención<sup>44</sup>

-Ésta ocurre en forma lenta y a expensas de un tejido de granulación bien definido, dejando como vestigio una cicatriz larga, retraída y antiestética. Por lo general ocurre cuando hay pérdida de sustancia o dificultad para afrontar los bordes de una herida o también cuando existe un compromiso infeccioso en la herida.

#### Cicatrización por Tercera Intención<sup>44</sup>

-Así denominada cuando reunimos las dos superficies de una herida, en fase de granulación, con una sutura secundaria.

#### Cicatrización por Cuarta Intención<sup>44</sup>

-Cuando aceleramos la cura de una herida por medio de injertos cutáneos.

### 2.2.4 Geles

#### 2.2.4.1 Definición

Los geles están conformados por pequeñas partículas inorgánicas generalmente son sistemas bifásicos donde las partículas son dispersadas en un medio de dispersión. Los geles conformados de moléculas orgánicas son sistemas monofásicos en los cuales no aparecen separaciones físicas, las cuales si aparecen entre la fase dispersa y el medio dispersante<sup>45</sup>.

Debido a la fácil liberación de la sustancia activa y porque son simples de elaborar a nivel industrial, el gel como forma farmacéutica es ampliamente utilizado en el tratamiento de afecciones dermatológicas<sup>45</sup>.

#### 2.2.4.2 Características

Unas de las pruebas más importantes que se deben determinar para la preparación del gel son las siguientes:

a) Miscibilidad/ Solubilidad

Es de suma importancia tener en cuenta que la solubilidad que se determinará en un disolvente o sistema de disolventes no ejerza ningún efecto tóxico.

En el caso en que la solubilidad sea de menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, se tomarán medidas para incrementar la solubilidad tales como el uso de cosolvente; que cumplirán un doble propósito: el de favorecer la solubilidad de la sustancia activa y de incrementar la solubilidad de los demás componentes agregados al producto <sup>46,47</sup>.

b) pH

Se debe complementar el uso de un agente gelificante con el uso de un agente modificador de pH, ya que generalmente los agentes gelificantes poseen un pH ácido, lo cual provoca una viscosidad baja, para aumentar la viscosidad es necesario elevar el pH, esto lo obtenemos al agregar agentes que posean carácter básico. Cuando el pH no es el adecuado, el gel presentará problemas con su viscosidad <sup>48,49</sup>.

Las concentraciones elevadas de  $H_3O^+$  y  $OH^-$ , los pHs extremos, catalizan la degradación de la mayoría de los fármacos, es así que la mayoría de los fármacos alcanzan su mayor estabilidad cuando se encuentran en un pH entre 4 y 8. Los fármacos que son ligeramente ácidos y alcalinos, alcanzan su máxima solubilidad cuando se encuentran ionizados, pero es entonces cuando son más inestables, ya que están cargados <sup>50</sup>.

### **Excipiente del gel**

Son sustancias que ayudan a que el principio activo se formule de manera estable, eficaz y, sobre todo segura para el paciente. Son sustancias o grupos de sustancias capaces de disolver o incorporar en emulsión o suspensión una multitud de ingredientes cosméticos. Es el componente con mayor porcentaje, totalmente compatible e inerte con la piel y sus anexos, sirven como medio de transporte de la sustancia activa. El excipiente más común y habitual es el agua en el que se diluyen gran cantidad de sustancias. El excipiente se adapta a la

sustancia activa y determina la forma comercial cosmética y el modo de aplicación del cosmético<sup>51</sup>.

### **Carbopol**

También conocido como carbomer o ácido poliacrílico. El carbopol es el agente gelificante más usado dentro de la industria farmacéutica para la elaboración de preparaciones tópicas esto gracias a que es un químico higroscópico por lo que absorbe gran cantidad de agua. Presenta cerca del 60% en peso grupos de ácido carboxílico, el mismo porcentaje que le da su característica ácida. Las dispersiones acuosas de carbopol son de baja viscosidad y para la elaboración de geles de alta viscosidad será necesario neutralizarlo con sustancias básicas como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina. Además para que la viscosidad se mantenga por largos periodos de tiempo se incluye la preservación de la temperatura de almacenamiento, protección de luz y la inclusión de antioxidantes<sup>52</sup>.

### **Hidróxido de sodio**

Actúa como un agente modificador de pH, ayuda a la formación de la red tridimensional del gel al modificar el pH<sup>51</sup>.

### **Glicerina**

Su función es hidratar el producto y evitar que el producto pierda el agua, además de coadyuvar al carbómero dándole la propiedad de extensibilidad a la película formada además la hace menos quebradiza<sup>51</sup>.

### **Dimetilsulfóxido**

Este compuesto es un solvente orgánico altamente polar, de frecuente uso en los laboratorios ya que posee la propiedad de disolver tanto propiedades orgánicas como inorgánicas<sup>51</sup>.

#### **2.2.4.2 Preparación de geles**

Generalmente en la preparación de geles, los excipientes solubles en agua son disueltos en el vehículo en un recipiente de agitación mecánica. El polímero se

deberá agregar a la mezcla y agitar lentamente para evitar la agregación, seguir agitando hasta llegar a la disolución de este. Dependiendo si es que el agente gelificante requiera o no ser neutralizado, se deberá de permitir la desaireación antes de incluir el agente neutralizante y agitar de manera lenta. Por último, se agregan los conservadores y cuando sea requerido se agregarán los saborizantes y colorantes<sup>53</sup>.

## 2.3 Hipótesis

### 2.3.1 Hipótesis general

El gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) tiene efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos

### 2.3.2 Hipótesis específicas

- Existen metabolitos responsables de la cicatrización en el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd “ojé” responsables de la cicatrización.
- Existe una proporción óptima del gel elaborado a partir del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.
- Existe sinergia entre el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) que influye en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.

## 2.4 Variables

### 2.4.1 Tabla de Operacionalización de Variables

**Tabla 1.** Tabla de Operacionalización de Variables

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	
VARIABLE INDEPENDIENTE	INDICADORES
Gel elaborado a partir de la combinación del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y del extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida</i> Willd (ojé)	Flexibilidad
VARIABLE DEPENDIENTE	INDICADORES
Efecto cicatrizante	Tamaño de la cicatriz

## 2.5 Marco Conceptual

**Aceite:** Sustancia grasa, líquida a temperatura ordinaria, de mayor o menor viscosidad, no miscible con agua y de menor densidad que ella, que se puede obtener sintéticamente.

**Cicatrización:** La cicatrización es un proceso biológico encaminado a la reparación correcta de las heridas, por medio de reacciones e interacciones celulares, cuya proliferación y diferenciación esta mediada por citoquinas, liberadas al medio extracelular. Las fases de la cicatrización se dividen en inflamación, proliferación y maduración. La inflamación es la liberación de componentes de la sangre.

**Gel:** Los geles son preparaciones semisólidas conformadas por pequeñas partículas inorgánicas o partículas orgánicas grandes, las cuales se encuentran dispersas dentro de un líquido que puede ser alcohol, agua o aceite los cuales forman una red o matriz polimérica tridimensional, es dentro de esta red que se ve limitada la fase líquida y se ve restringido su movimiento, por lo tanto, son preparaciones viscosas.

**Látex:** Jugo propio de muchos vegetales, que circula por los vasos laticíferos, tiene una composición muy compleja y de él se obtienen sustancias tan diversas como el caucho, la gutapercha y otras. El látex de ciertas plantas es venenoso, como el del manzanillo, el de otras plantas como la higuera común son acres y el látex del árbol de la leche es dulce y se utiliza en muchos lugares como alimento.

**Oleorresina:** Jugo líquido, o casi líquido, procedente de varias plantas, formado por resina disuelta en aceite volátil.



## CAPÍTULO III: MÉTODO

### 3.1 Tipo de estudio

El tipo de investigación fue **experimental transversal**. Los estudios experimentales son los que permiten la manipulación intencionada de una o más variables independientes para analizar las consecuencias que se generan en la variable dependiente. Según este postulado, en este estudio, se manipuló de manera intencionada la variable independiente: *gel elaborado a partir de la combinación del aceite de Copaífera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico látex de *Ficus insípida* Willd (ojé), para luego analizar las consecuencias de manipulación que se generaron en la variable dependiente: Efecto cicatrizante. Además, la investigación fue de enfoque cuantitativo, ya que se presentaron los resultados a través de mediciones numéricas para probar las hipótesis planteadas en la investigación.

### 3.2 Diseño a utilizar

Se realizó una investigación de tipo experimental con diseño de nivel aplicativo, el muestreo fue aleatorio simple lineal de 42 ratones albinos divididos en 7 grupos de 6 ratones cada uno. El grupo  $G_N$  (control negativo), ratón con herida, sin tratamiento, al grupo  $G_P$  (control positivo) se le administró vía tópica una capa delgada de la crema Nodial®, al grupo  $G_1$ , se le administró una capa delgada del gel a base de aceite de *Copaífera paupera* 100 (proporción), al grupo  $G_2$ , se le administró una capa delgada del gel a base de extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* 100 (proporción), al grupo  $G_3$ , se le administró una capa delgada del gel a base de aceite de *Copaífera paupera* - Extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* 70:30 (proporción), al grupo  $G_4$ , se le administró una capa delgada del gel a base de aceite de *Copaífera paupera* - Extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* 50:50 (proporción), al grupo  $G_5$ , se le administró una capa delgada del gel a base de aceite de *Copaífera paupera* - Extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* 30:70 (proporción).

### 3.3 Población

#### Población vegetal:

10 árboles de *Copaífera paupera* por 30 m<sup>2</sup>

5 árboles de *Ficus insípida* Willd por 30 m<sup>2</sup>

**Población animal:** ratones albinos, sexo hembras y machos, provenientes del Instituto Nacional de Salud con sede en la ciudad de Lima.

### 3.4 Muestra

**Muestra vegetal:** 20 mL del aceite de *Copaifera paupera* y 20 mL del látex de *Ficus insípida* Willd. Ambas plantas fueron certificadas en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (**Anexos 2 y 3**)

#### Criterios de inclusión

- Látex en buen estado
- Aceite en buen estado

**Muestra animal:** El número total de animales que se utilizaron fue de 42 ratones albinos *Mus musculus*, entre hembras y machos y con pesos entre 21 a 25 g estos fueron obtenidos y certificados en el Instituto Nacional de Salud. (**Ver Anexo 4**)

#### Criterios de Inclusión

- Ratones adultos jóvenes sanos de sexo hembra y macho con peso corporal de  $23 \pm 2$  g.

### 3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### 3.5.1 Obtención de la Muestra

La recolección del tallo de *Copaifera paupera* (copaiba) y del tallo de *Ficus insípida* Willd (ojé), se realizó en el mes de agosto en la zona de Ucayali, Pucallpa, la cual se encuentra a 155 m sobre el nivel del mar y su latitud es de 8°22'44'' S, la zona es de clima húmedo tropical y generalmente se mantiene una temperatura de 30°C a lo largo del año. Debido a esto se tomaron las siguientes precauciones:

- Se recolectó la muestra en frascos de 500 mL color ámbar de polietileno.
- Las muestras se trasladaron desde Pucallpa a Lima bajo refrigeración a temperaturas que oscilaron entre 8 a 10°C, se utilizó un cooler marca Coleman y se acondicionó con 6 bolsas refrigerantes marca abc pack, las cuales ayudaron a controlar la temperatura.

Para la obtención de las muestras del látex de *Ficus insípida* Willd y aceite de *Copaifera paupera* se realizaron cortes diagonales en forma de “V” en el tronco de los árboles respectivamente, las gotas del látex y aceite fueron recolectadas en un recipiente de polietileno color ámbar de 100mL y luego fueron almacenadas en refrigeración a temperaturas que oscilaron entre 2 a 8°C, para así poder garantizar su conservación hasta que se realicen los análisis pertinentes. El ensayo farmacológico y fitoquímico se realizó en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

### 3.5.2 Procesamiento de las muestras

Para el procesamiento de las muestras se utilizó lo siguiente:

#### *a) Equipos:*

- Centrífuga CGOLDENWALL 800D
- Tensiómetro
- Balanza electrónica ERULAB XY-3000-1BF

#### *b) Materiales:*

- Tubos de ensayo
- Pipetas
- Gradillas
- Bisturí
- Gasas

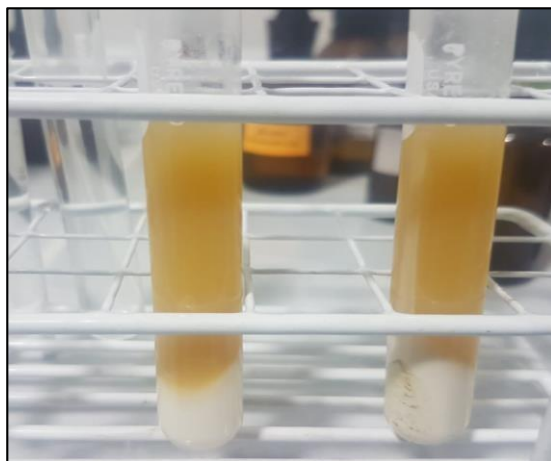
#### *c) Drogas e Insumos Químicos:*

- Reactivo de Borntrager
- FeCl<sub>3</sub>
- Reactivo de Shinoda
- NaOH 10%
- Gelatina
- Gelatina Sal
- Reactivo Dragendorff
- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Wagner
- Reactivo de Liebermann-Burchard
- Reactivo de Baljet

- Reactivo de Benedict
- Reactivo de Fehling
- Reactivo de Molish
- Reactivo de Ninhidrina
- Reactivo de Baeyer
- Crema depiladora Veet®.
- Metanol
- Nodial®
- Alcohol medicinal 70°
- Lidocaína Solución Inyectable al 2%
- Pentobarbital Sódico 60mg/kg de peso

#### 3.5.2.1 Procesamiento del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé)

Se tomaron 8 mL del látex fresco del tallo de *Ficus insípida* Willd y se dividieron en dos tubos de ensayo se vertió 4 mL de metanol y luego se agitó enérgicamente durante 30 minutos. La suspensión resultante se centrifugó a 3500 rpm por 30 minutos<sup>54</sup>. Se obtuvo una mezcla bifásica compuesta de un sobrenadante (Extracto metanol-agua) y un sedimento (sólidos insolubles en metanol-agua), para el tamizaje fitoquímico se utilizó el sobrenadante (Extracto metanol – agua)



**Figura 4.** Suspensión resultante después de la agitación del extracto metanólico de *Ficus insípida* Willd con 4 mL de metanol.

#### 3.5.2.2 Procesamiento del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba)

Para el tamizaje fitoquímico se utilizó el aceite obtenido del tallo de *Copaifera paupera*.

### 3.5.3 Tamizaje Fitoquímico

**Tabla 2.** Lista de Ensayos realizados en el Tamizaje fitoquímico

ENSAYOS	METABOLITOS
Borntrager	Quinonas
FeCl <sub>3</sub>	Compuestos fenólicos
Shinoda	Flavonoides
NaOH 10%	Antocianinas
Gelatina	Taninos
Gelatina Sal	Taninos
Dragendorff	Alcaloides
Wagner	Alcaloides
Mayer	Alcaloides
Liebermann Burchard	Triterpenos y Esteroides
Baljet	Lactonas $\alpha,\beta$ insaturadas
Benedict	Azúcares Reductores
Fehling	Azúcares Reductores
Molish	Carbohidratos
Espuma	Saponinas
Ninhidrina	Aminoácidos libres
Baeyer	Doble enlaces (Sesquiterpenos)

#### 3.5.3.1 Tamizaje fitoquímico del látex de *Ficus insípida* Willd

Se vertieron 0.5 mL de sobrenadante en 16 tubos de ensayo diferentes y se enumeraron del 1 al 16 para realizar el tamizaje fitoquímico con reactivos de coloración y precipitación según Lock<sup>(55)</sup>.



**Figura 5.** Mezcla bifásica con el extracto metanólico de *Ficus insípida* Willd

### 3.5.3.2 Tamizaje fitoquímico del aceite de *Copaifera paupera*.

Para la realización del tamizaje fitoquímico del aceite de *Copaifera paupera* se usaron reactivos de coloración y precipitación según Lock<sup>55</sup> y Shriner R y col<sup>56</sup>.



**Figura 6.** Aceite de *Copaifera paupera*

**Tabla 3.** Tabla Resumen de los ensayos realizados para extracto metabólico de *Ficus insípida* Willd y el Aceite de *Copaífera paupera*.

N°	METABOLITOS	REACTIVO	PROCESO	REACCIÓN POSITIVA
1	Quinonas	Borntrager	Ojé: 0.5 mL muestra + 0.5 mL de éter de petróleo y luego 4 gotas de NaOH al 5%. Copaiba: 0.5 mL muestra + 4 gotas de NaOH al 5%	Precipitado rosado a rojo intenso
2	Compuestos fenólicos	FeCl <sub>3</sub>	0.5 mL muestra + 4 gotas reactivo FeCl <sub>3</sub>	Coloración azul, verde oscuro, rojo vino
3	Flavonoides	Shinoda	0.5 mL muestra + trozos pequeños de cinta de magnesio metálico + 4 gotas de HCl concentrado	Coloración rojiza, violeta o naranja
4	Antocianinas	NaOH 10%	0.5 mL muestra + 4 gotas de NaOH 10%	Coloración rosa-rojo
5	Taninos	Gelatina	0.5 mL muestra + 4 gotas del reactivo Gelatina	Precipitado blanco
6	Taninos	Gelatina Sal	0.5 mL muestra + 4 gotas del reactivo Gelatina Sal	Precipitado blanco
7	Alcaloides	Dragendorff	Ojé: 0.5 mL muestra + 0.5 mL de HCl 10% + 4 gotas del reactivo Dragendorff Copaiba: 0.5 mL muestra + 4 gotas del reactivo Dragendorff	Formación de precipitado
8	Alcaloides	Wagner	Ojé: 0.5mL muestra + 0.5mL de HCl 10% + 4 gotas del reactivo Wagner Copaiba: 0.5 mL muestra + 4 gotas del reactivo Wagner	Formación de precipitado
9	Alcaloides	Mayer	Ojé: 0.5mL muestra + 0.5mL de HCl 10% + 4 gotas del reactivo Mayer	Formación de precipitado

			Copaiba: 0.5 mL muestra + 4 gotas del reactivo Mayer	
10	Triterpenos y Esteroides	Liebermann Burchard	0.5 mL muestra + 4 gotas de Liebermann Burchard	Coloración rojo, azul o verde
11	Lactonas $\alpha,\beta$ insaturadas	Baljet	0.5 mL muestra + 4 gotas del reactivo Baljet	Coloración o precipitado rojo
12	Azúcares Reductores	Benedict	0.5 mL muestra + 4 gotas del reactivo Benedict	Coloración rojo ladrillo
13	Azúcares Reductores	Fehling	0.5 mL muestra + 4 gotas del reactivo Fehling A y 4 gotas de Fehling B, llevar a baño maría durante 5 minutos.	Coloración rojo ladrillo
14	Carbohidratos	Molish	0.5 mL muestra + 4 gotas de $\alpha$ -naftol + 2 gotas de ácido sulfúrico por las paredes.	Anillo Violeta
15	Saponinas	Espuma	0.5 mL muestra + 4 mL de agua destilada + Agitación vigorosa durante 1 minuto	Espuma por más de 5 minutos
16	Dobles enlaces (Sesquiterpenos)	Baeyer	Copaiba: 0.5 mL muestra + 4 gotas de $\text{KMnO}_4$ al 0.01% + 1 gota de NaOH al 1 %	Coloración púrpura
17	Aminoácidos libres	Ninhidrina	Ojé: 0.5 mL muestra + 5 gotas Solución de Ninhidrina + calentar a ebullición por 2 a 5 minutos.	Color marrón

**Nota:** El ensayo N°16 de Baeyer aplica solo para la muestra de aceite de *Copaifera paupera*. Y el ensayo N°17 Ninhidrina aplica solo para las muestras de extracto metabólico del *Ficus insípida* Willd.



#### 3.5.4 Prueba de miscibilidad

Para la ejecución del presente ensayo se distribuyeron 0.5 mL del látex de *Ficus insípida* Willd y de aceite de *Copaífera paupera* en siete tubos de ensayo cada uno, los cuales fueron enumerados respectivamente<sup>57</sup>. Los disolventes usados para este ensayo fueron:

**Tabla 4.** Disolventes utilizados en la prueba de miscibilidad

N°	Disolvente
1	Éter de petróleo
2	Propilenglicol
3	Etanol
4	Tween 20 - agua (1:1)
5	Tween 20 - agua (1:3)
6	Tween 20 - agua (1:9)
7	Dimetilsulfóxido

Este ensayo se realizó para encontrar el disolvente ideal para lograr la correcta disolución de ambas muestras para la posterior elaboración de los geles.

#### 3.5.5 Ensayo Farmacológico

##### 3.5.5.1 Elaboración del gel

Los geles que se aplicaron sobre la superficie de las heridas inducidas en el lomo de los ratones se elaboraron al 10 % según Villegas et al<sup>58</sup>. Cada gel administrado fue formulado de la siguiente manera:

Carbopol 940.....0.5 g

Dimetilsulfóxido.....5 mL

Extracto metanólico de látex o aceite....5 mL

Glicerina.....5 mL

Hidroxido de sodio 10%.....4 gts

Agua.....csp 50 mL

Los geles usados para el ensayo fueron etiquetados de la siguiente manera

**G<sub>P</sub>**: Control positivo (Nodial ®)

**G<sub>N</sub>**: Control negativo (gel base)

**G<sub>1</sub>**: Aceite de *Copaifera paupera* (100)

**G<sub>2</sub>**: Extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* (100)

**G<sub>3</sub>**: Aceite de *Copaifera paupera* - Extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* (70:30)

**G<sub>4</sub>**: Aceite de *Copaifera paupera* - Extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* (50:50)

**G<sub>5</sub>**: Aceite de *Copaifera paupera* - Extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* (30:70)

### 3.5.5.2 Evaluación del efecto cicatrizante

El ensayo siguió el modelo de incisión propuesto por Villegas y col<sup>59</sup> y se cuantificó el efecto cicatrizante por tensiometría, es decir la fuerza necesaria para abrir una herida previamente tratada<sup>60</sup>.

#### 3.5.5.2.1 Aclimatación

Para evaluar el efecto cicatrizante se realizaron procedimientos in vivo y se utilizaron 42 ratones albinos *Mus musculus* de entre 21 a 25 gramos de peso corporal.

Los ratones fueron aclimatados durante 48 horas en una habitación que fue previamente desinfectada con cloro al 10% en agua, en piso y paredes en jaulas individuales, acceso a agua y alimento *ad libitum*, a condiciones de temperatura controlada de  $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

### 3.5.5.2.2 Definición de los grupos para evaluar el efecto cicatrizante

Para la evaluación del efecto cicatrizante se dividieron los 42 ratones albinos en 7 grupos de 6, Vargas<sup>61</sup>, cada uno, según lo demuestra la siguiente Tabla 5:

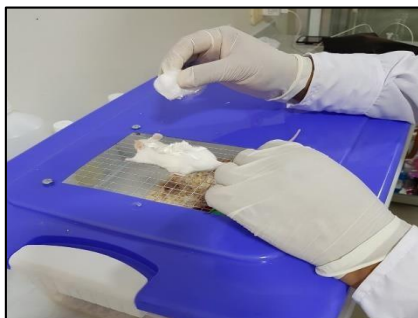
**Tabla 5.** Definición de grupos para evaluar el efecto cicatrizante

<b>CÓDIGO</b>	<b>GRUPO</b>	<b>TRATAMIENTO (Vía Tópica)</b>	<b>NUMERO DE ANIMALES</b>
<b>G<sub>N</sub></b>	Control Negativo	Herida	6
<b>G<sub>P</sub></b>	Control Positivo	Herida + Crema Nodial ® (Dipropionato de Betametasona + Clotrimazol + Sulfato de Gentamicina)	6
<b>G<sub>1</sub></b>	1	Herida + Gel a base de aceite de <i>Copaifera paupera</i> (100)	6
<b>G<sub>2</sub></b>	2	Herida + Gel a base de extracto metanólico del látex de <i>Ficus</i> <i>insípida</i> (100)	6
<b>G<sub>3</sub></b>	3	Herida + Gel a base de aceite de <i>Copaifera paupera</i> - extracto metanólico del látex de <i>Ficus</i> <i>insípida</i> (70:30)	6
<b>G<sub>4</sub></b>	4	Herida + Gel a base de aceite de <i>Copaifera paupera</i> - extracto metanólico del látex de <i>Ficus</i> <i>insípida</i> (50:50)	6
<b>G<sub>5</sub></b>	5	Herida Gel a base de aceite de <i>Copaifera paupera</i> -extracto metanólico del látex de <i>Ficus</i> <i>insípida</i> (30:70)	6

### 3.5.3.2.3 Preparación de los animales de experimentación

1.-Se pesaron los animales antes del experimento

2.-Después de pasado el periodo de aclimatación y con la ayuda de la crema depilatoria Veet® se procedió a la depilación del primer tercio dorsal anterior del lomo de los animales de experimentación, se colocó la crema por un periodo de 3 minutos para que pueda ejercer su efecto, luego con ayuda de gasas previamente humedecidas se retiró la crema. (Figura 7)



**Figura 7.** Depilación del tercio dorsal

3.- Se ubicó el área de incisión en una zona que cuente con suficiente cantidad de músculo para que el acceso a la herida por parte de los animales no sea posible y no exista interferencia en los resultados de cicatrización.

4.- Antes de realizar la incisión se anestesió a los animales de experimentación con lidocaína en solución inyectable al 2% (0.5mg/Kg).

5.- Después de 20 minutos, con la ayuda de un bisturí previamente esterilizado se realizaron los cortes en la zona marcada. La incisión se realizó de aproximadamente 1 cm de longitud y con una profundidad de 3 mm. (Figura 8 y 9)



**Figura 8.** Corte incisional de los ratones



**Figura 9.** Medida del corte

Los animales de investigación se dividieron aleatoriamente en 7 grupos, los cuales luego de la inducción de la herida, recibieron un tratamiento tópico (Tabla 5) cada 12 horas durante 6 días en cantidad suficiente de modo que el gel al igual que el fármaco utilizado para el control positivo cubriera la herida inducida por completo. (Figura 10)



**Figura 10.** Administración de geles a los ratones albinos

Durante el último día de ensayo se sacrificaron los animales de experimentación, se les inyectó una sobredosis de Pentobarbital sódico intraperitoneal (100mg/kg) y luego se procedió a medir los gramos (g) necesarios para abrir cada herida cicatrizada con un dinamómetro adaptado, utilizando arena para generar la fuerza de tensión sobre la herida. (Figura 11 y 12).

El dinamómetro basa su funcionamiento en la elasticidad de un resorte. Este cuenta con dos ganchos, uno en cada esquina del dinamómetro, al colocar el peso de la arena sobre el gancho el cursor de ese extremo se mueve gracias al resorte que tiene en su interior, dando la cantidad de arena utilizada para abrir la cicatriz.



**Figura 11.** Fuerza de tensión



**Figura 12.** Pesada de la arena utilizada en la fuerza de tensión

El efecto cicatrizante se cuantificó con la siguiente fórmula:

$$\frac{Tensión\ (gramos)\ experimental - Tensión\ (gramos)\ control}{Tensión\ (gramos)\ control} \times 10$$

#### 3.5.6. Instrumentos de recolección de datos

Se registraron los datos obtenidos en cada proceso a través de Fichas de recolección de datos (**Anexos 5**), que permitieron anotar de manera detallada todos los resultados. También se emplearon fotografías para probar los procesos ejecutados.

### 3.6 Procesamiento de Datos

Los datos obtenidos en la recolección de datos fueron procesados utilizando la prueba de normalidad Test de Shapiri-Wilk, y el Test de Dunnet.

## CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 4.1 Presentación de resultados

#### TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL ACEITE DE *Copaifera paupera*

El ensayo evidenció la presencia mayoritaria de compuestos fenólicos, dobles enlaces y alcaloides (tabla 6). En las figuras 13 y 14 se muestran evidencias de los ensayos realizados.

**Tabla 6.** Resultados del tamizaje fitoquímico del aceite de *Copaifera paupera*

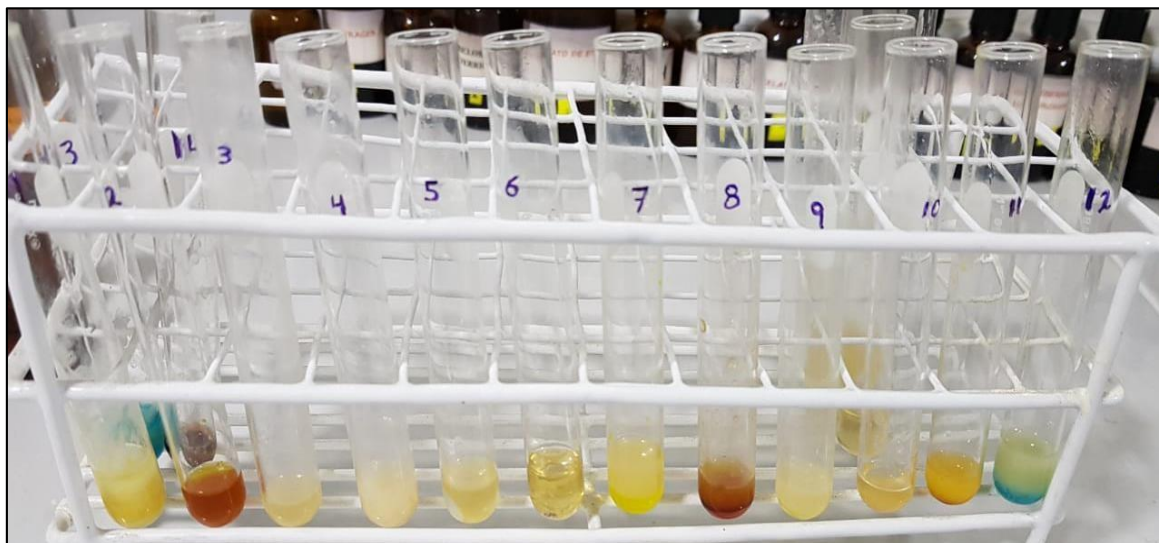
Tubo N°	ENSAYO	METABOLITO	RESULTADOS
1	Borntrager	Quinonas	-
2	FeCl <sub>3</sub>	Compuestos fenólicos	++
3	Shinoda	Flavonoides	-
4	NaOH 10%	Antocianinas	-
5	Gelatina	Taninos	-
6	Gelatina Sal	Taninos	-
7	Dragendorff	Alcaloides	+
8	Wagner	Alcaloides	+++
9	Mayer	Alcaloides	++
10	Liebermann Burchard	Triterpenos y Esteroides	+
11	Baljet	Lactonas $\alpha,\beta$ insaturadas	-
12	Benedict	Azucres Reductores	-
13	Fehling	Azucres Reductores	-
14	Molish	Carbohidratos	-
15	Espuma	Saponinas	-
16	Baeyer	Dobles enlaces	+++

Leyenda:

Ausencia: (-); Leve: (+); Moderado: (++) y Abundante: (++++)

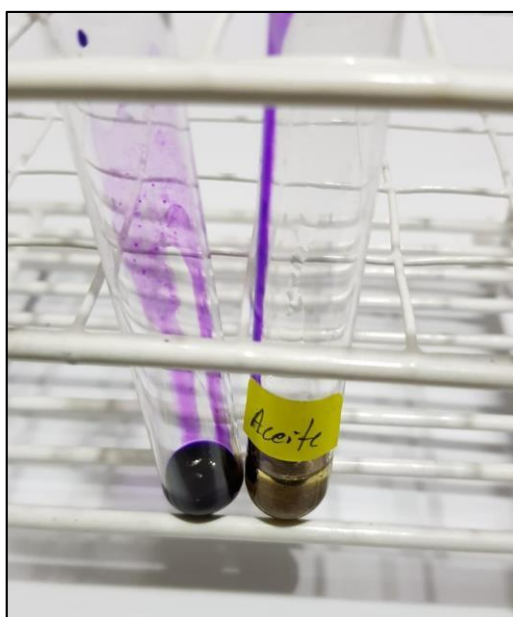
Fuente: Elaboración propia, 2019.

En la siguiente figura se muestra el resultado del tamizaje fitoquímico en el látex de *Copaifera paupera*.



**Figura 13.** Tamizaje fitoquímico del aceite de *Copaifera paupera*.

La etiqueta de cada tubo de ensayo cumple el orden descrito en la tabla 6



**Figura 14.** Ensayo de Baeyer para el Aceite de *Copaifera paupera*



## TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL LÁTEX DE *Ficus insípida* Willd

En el ensayo se evidenció la presencia mayoritaria de taninos, compuestos fenólicos, lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, alcaloides y saponinas (tabla 7). En las figuras 15 y 16 se muestra una fotografía del ensayo después de ser ejecutado.

**Tabla 7.** Resultados del tamizaje fitoquímico del extracto metanólico del látex de *Ficus insípida*.

Tubo N°	ENSAYO	METABOLITO	RESULTADOS
1	Borntrager	Quinonas	++
2	FeCl <sub>3</sub>	Compuestos fenólicos	+++
3	Shinoda	Flavonoides	-
4	NaOH 10%	Antocianinas	-
5	Gelatina	Taninos	+++
6	Gelatina Sal	Taninos	+++
7	Dragendorff	Alcaloides	+
8	Wagner	Alcaloides	+++
9	Mayer	Alcaloides	++
10	Liebermann Burchard	Triterpenos y Esteroides	+
11	Baljet	Lactonas $\alpha,\beta$ insaturadas	+++
12	Benedict	Azúcares Reductores	-
13	Fehling	Azúcares Reductores	-
14	Molish	Carbohidratos	-
15	Espuma	Saponinas	+++
16	Nihidrina	Aminoácidos libres	++

Leyenda:

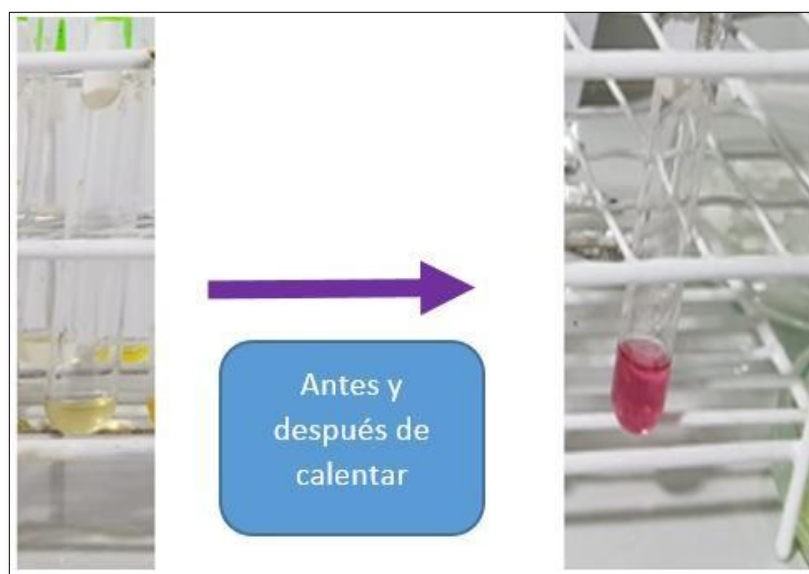
Ausencia: (-); Leve: (+); Moderado: (++) y Abundante: (++++)

Fuente: Elaboración propia, 2019.

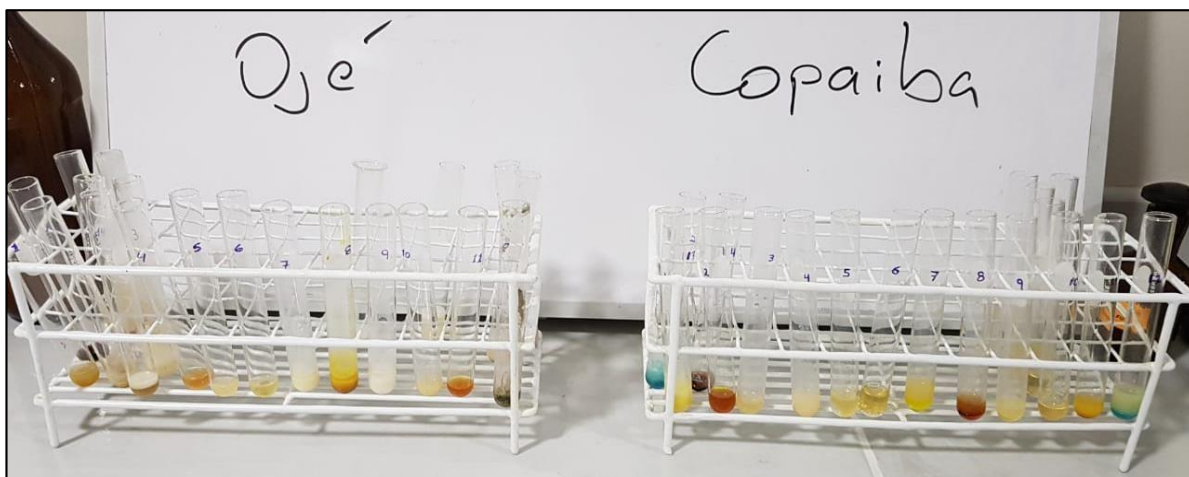
En la siguiente figura se muestra el resultado del tamizaje fitoquímico del extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd.



**Figura 15.** Tamizaje fitoquímico del extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd.  
La etiqueta de cada tubo de ensayo cumple el orden descrito en la tabla 7.



**Figura 16.** Ensayo de Ninhidrina para el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd.



**Figura 17.** Resultados del tamizaje fitoquímico de extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd y el aceite de *Copaifera paupera*.

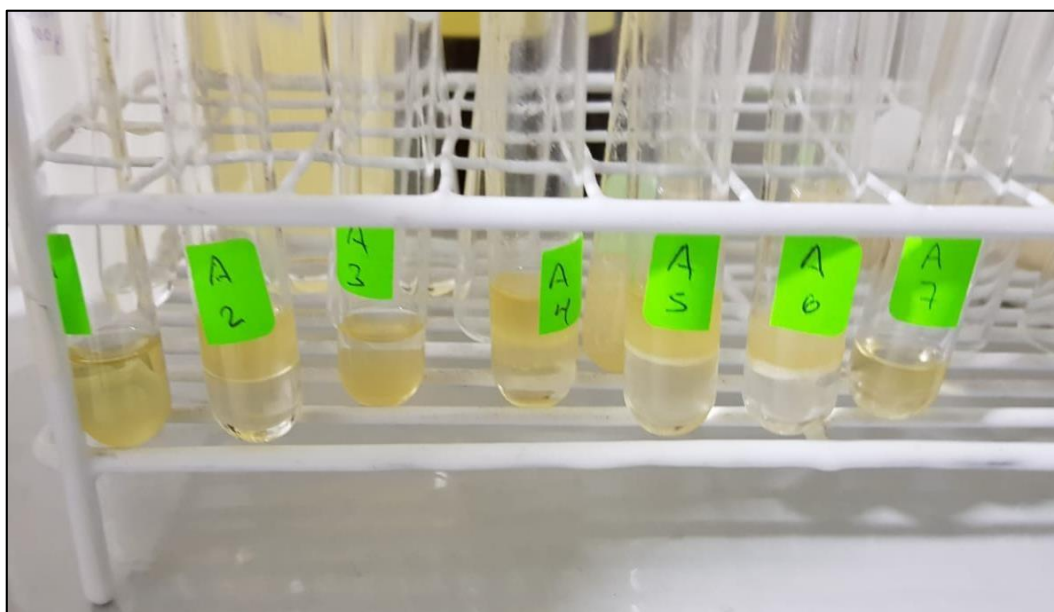
### PRUEBA DE MISCIBILIDAD ACEITE DE *Copaifera paupera*

Este ensayo evidenció que el aceite de *Copaifera paupera* es inmiscible con disolventes polares y de mediana polaridad, pero si es miscible con éter de petróleo (un disolvente apolar). El aceite de *Copaifera paupera* es miscible con dimetilsulfóxido (un disolvente polar con efecto emulgente). Los resultados de este ensayo se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 8.** Resultados del ensayo de miscibilidad del aceite de *Copaifera paupera*

Tubo N°	Disolvente	Aceite de <i>Copaifera paupera</i>
1	Éter de petróleo	Miscible
2	Propilenglicol	Inmiscible
3	Etanol	Inmiscible
4	Tween 20 - agua (1:1)	Inmiscible
5	Tween 20 - agua (1:3)	Inmiscible
6	Tween 20 - agua (1:9)	Inmiscible
7	Dimetilsulfóxido	Miscible

La siguiente imagen (figura 18) evidencia los resultados de la tabla 8.



**Figura 18.** Prueba de miscibilidad del aceite de *Copaifera paupera*.

La numeración de la etiqueta sigue el orden descrito en la tabla 8.

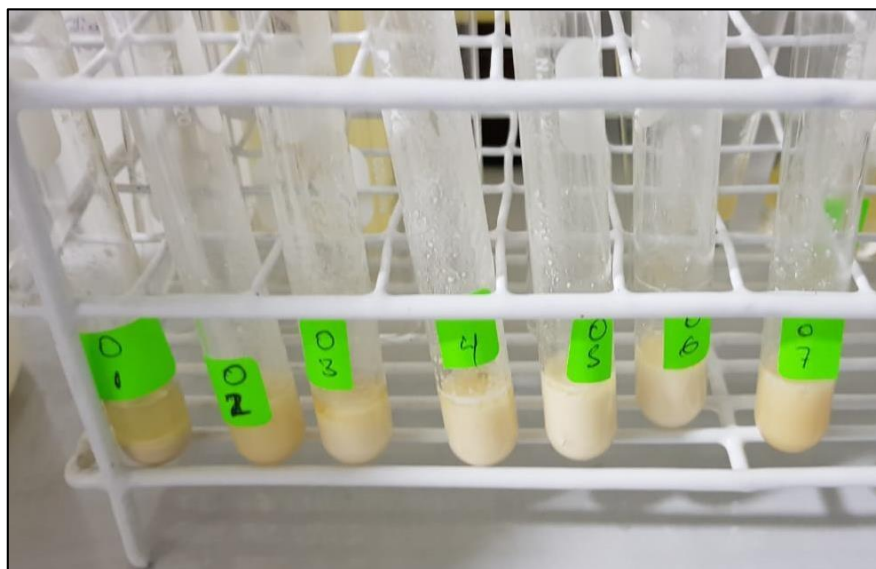
### PRUEBA DE MISCIBILIDAD DEL LÁTEX DE *Ficus insípida* Willd

Este ensayo evidenció que el látex de *Ficus insípida* Willd es miscible en disolventes medianamente polares como propilenglicol, dimetilsulfóxido y las mezclas de tween 20 con agua (1:3 y 1:9). El detalle de los resultados de este ensayo se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla 9.** Resultados del ensayo de miscibilidad del látex de *Ficus insípida* Willd.

<b>Tubo N°</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Látex de <i>Ficus insípida</i> Willd</b>
<b>1</b>	Éter de petróleo	Inmiscible
<b>2</b>	Propilenglicol	Miscible
<b>3</b>	Etanol	Inmiscible
<b>4</b>	Tween 20 - agua (1:1)	Inmiscible
<b>5</b>	Tween 20 - agua (1:3)	Miscible
<b>6</b>	Tween 20 - agua (1:9)	Miscible
<b>7</b>	Dimetilsulfóxido	Miscible

La siguiente imagen (figura 19) evidencia los resultados de la tabla 9.



**Figura 19.** Ensayo de miscibilidad en el látex de *Ficus insípida* Willd.  
La numeración de la etiqueta sigue el orden descrito en la tabla 7.

## ENSAYO FARMACOLÓGICO

### Ensayo cicatrizante

El ensayo ejecutado evidenció que la mayor fuerza de tensión necesaria para abrir las heridas previamente tratadas fue el grupo G<sub>5</sub> al que se aplicó el gel de aceite de *Copaifera paupera* - Extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* (30:70), donde la media fue de 72,4 g. y con un porcentaje de cicatrización del 92.9 % respecto al control negativo. El grupo con menor porcentaje de cicatrización fue el grupo G<sub>2</sub> tratado con el gel elaborado a partir de extracto metanólico de *Ficus insípida* (100). La tabla 10 muestra las tensiones necesarias utilizadas para abrir las heridas tratadas por seis días.

$$\%C = \frac{GE - GC}{GC} \times 100$$

%C: Porcentaje de cicatrización

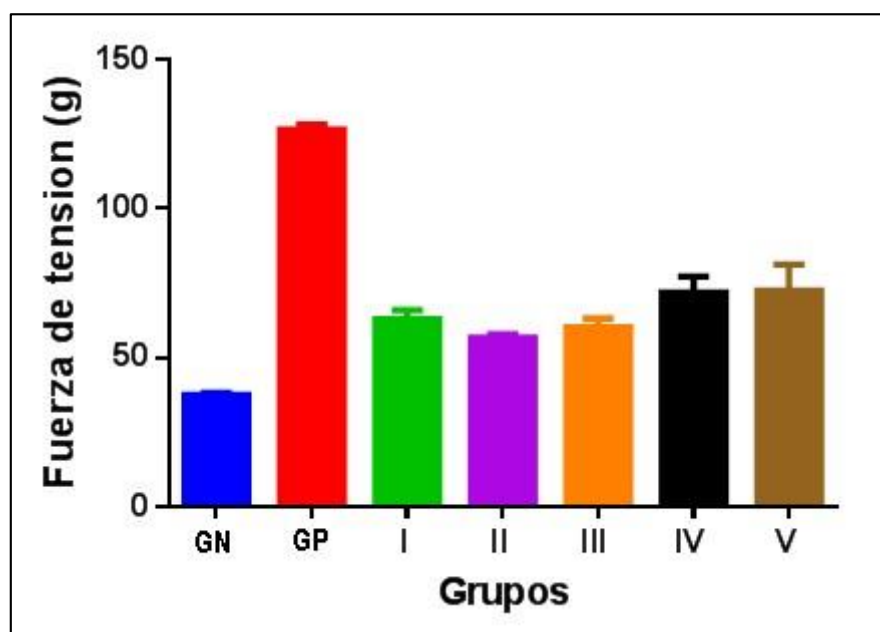
GC: Grupo control negativo

GE: Grupo experimental

**Tabla 10.** Porcentaje de efecto cicatrizante de los grupos ensayados

N°	G <sub>N</sub>	G <sub>P</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	G <sub>4</sub>	G <sub>5</sub>
1	38.0	125.3	68.5	57.0	59.0	72.3	78.1
2	36.9	126.1	61.5	58.5	56.3	71.3	71.9
3	37.0	126.5	60.0	56.3	65.2	63.4	56.2
4	38.5	124.1	63.2	57.0	60.4	75.5	70.0
5	37.8	128.1	63.0	56.0	59.5	79.3	78.8
6	37.0	128.5	61.3	55.0	61.0	68.8	79.4
<b>Media</b>	37.5	126.4	62.9	56.6	60.2	71.8	72.4
<b>%C</b>	-	236.8	67.7	50.9	60.5	91.2	92.9

G<sub>N</sub> Control negativo (gel base); G<sub>P</sub> Control positivo (Nodial®); G<sub>1</sub> Aceite de copaiba (100); G<sub>2</sub> Extracto metanólico del látex de oje (100); G<sub>3</sub> Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de oje (70:30); G<sub>4</sub> Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de oje (50:50); G<sub>5</sub> Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de oje (30:70); %C: Porcentaje de cicatrización



**Figura 20.** Resultados del ensayo del efecto cicatrizante; g: gramos

Para determinar que método estadístico usar para contrastar la hipótesis se requiere de una prueba de normalidad. La prueba de normalidad requerida para esta investigación fue el test de Shapiro-Wilk, para grupos con menos de 30 individuos. El

test de Shapiro-Wilk evidenció que las fuerzas de tensión necesarias para abrir las heridas previamente tratadas de cada grupo del ensayo presentaron distribución normal ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 11.** Prueba de normalidad de los resultados del ensayo cicatrizante

Pruebas de normalidad							
	Grupos	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Fuerza de tensión	G <sub>N</sub>	.175	6	.200*	.959	6	.813
	G <sub>P</sub>	.290	6	.126	.868	6	.220
	G <sub>1</sub>	.295	6	.110	.847	6	.148
	G <sub>2</sub>	.211	6	.200*	.970	6	.890
	G <sub>3</sub>	.230	6	.200*	.946	6	.706
	G <sub>4</sub>	.133	6	.200*	.991	6	.992
	G <sub>5</sub>	.240	6	.200*	.823	6	.093

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

**G<sub>N</sub>** Control negativo (gel base); **G<sub>P</sub>** Control positivo (Nodial ®) ; **G<sub>1</sub>** Aceite de copaiba (100); **G<sub>2</sub>** Extracto metanólico del látex de ojé (100); **G<sub>3</sub>** Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de ojé (70:30); **G<sub>4</sub>** Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de ojé (50:50); **G<sub>5</sub>** Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de ojé (30:70)

El resultado del test de Shapiro-Wilk evidenció que los resultados del ensayo tienen una dispersión normal, por esta razón se utilizó el test de Dunnet para determinar si existe diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales frente al grupo control.

**Tabla 12.** Comparaciones múltiples por el test de Dunnet con los resultados del ensayo cicatrizante

**Comparaciones multiples**

Variable dependiente: Fuerza de tensión

T de Dunnet (>control)<sup>a</sup>

(I) Grupos	(J) Grupos	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza
					Límite inferior
G <sub>P</sub>	G <sub>N</sub>	88.90000*	2.49020	.000	82.9644
G <sub>1</sub>	G <sub>N</sub>	25.38333*	2.49020	.000	19.4478
G <sub>2</sub>	G <sub>N</sub>	19.10000*	2.49020	.000	13.1644
G <sub>3</sub>	G <sub>N</sub>	22.70000*	2.49020	.000	16.7644
G <sub>4</sub>	G <sub>N</sub>	34.23333*	2.49020	.000	28.2978
G <sub>5</sub>	G <sub>N</sub>	34.86667*	2.49020	.000	28.9311

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

a. Las pruebas T de Dunnet tratan un grupo como un control, y comparan todos los demás grupos con este.

G<sub>N</sub> Control negativo (gel base); G<sub>P</sub> Control positivo (Nodial ®) ; G<sub>1</sub> Aceite de copaiba (100); G<sub>2</sub> Extracto metanólico del látex de oje (100); G<sub>3</sub> Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de oje (70:30); G<sub>4</sub> Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de oje (50:50); G<sub>5</sub> Aceite de copaiba - Extracto metanólico del látex de oje (30:70)

El test de Dunnet evidenció diferencias estadísticamente muy significativas ( $p < 0.01$ ) Entre los grupos tratados con el control positivo, los geles de aceite de *Copaifera paupera*, extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* y la mezcla de ambos a 70:30, 50:50 y 30:70 frente al control negativo.



## 4.2 Contrastación de hipótesis

El gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) si tiene efecto cicatrizante en heridas inducidas a ratones albinos.

Los metabolitos secundarios mayoritarios identificados en el aceite de *Copaifera paupera* son compuestos fenólicos, sesquiterpenos, alcaloides, triterpenos y/o esteroides.

Los metabolitos mayoritarios el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd son compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, triterpenos o esteroides, saponinas, lactonas  $\alpha$ ;  $\beta$ -insaturadas, proteínas.

La proporción óptima del gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) que influye en el efecto cicatrizante de heridas inducidas a ratones albinos es la proporción (30:70) respectivamente.

Puede existir sinergia entre el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y del extracto metanolico látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) el cual influye en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos, ya que al utilizarse una combinación de ambos se potenció el efecto cicatrizante a comparación del uso de los geles con solo un principio activo.

## 4.3 Discusión de resultados

El tamizaje fitoquímico del aceite de *Copaifera paupera* evidenció presencia de compuestos fenólicos, alcaloides, triterpenos, esteroides y sesquiterpenos.(tabla 6).

Los compuestos terpénicos son metabolitos secundarios frecuentemente identificados con actividad biológica en las especies del género *Copaifera*, entre los tipos más comunes se encuentran los diterpenos y sesquiterpenos además de algunos triterpenos con menor frecuencia en la oleoresina según Leandro et al<sup>28</sup>.

En los estudios realizados por otros autores sobre la especie *Copaifera langsdorffii*, sinónimo *Copaifera paupera*, provenientes de Brasil se evidencian presencia de compuestos terpénicos Gelmini et al<sup>62</sup> y Gramosa y Silveira<sup>63</sup> identificaron

sesquiterpenos y diterpenos con más de un enlace doble a partir, por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, de la oleorresina del tronco y aceite esencial del tronco, fruto, hojas y corteza respectivamente. Tincusi et al<sup>64</sup> aislaron e identificaron sesquiterpenos además de diterpenos con dobles enlaces consecutivos (positivo Liebermann-Burchard) por técnicas espectroscópicas y espectrométricas a partir del aceite fijo del tronco de *Copaifera paupera* proveniente de Tambopata en el Perú.

El tamizaje fitoquímico del látex de *Ficus insípida* Willd evidenció la presencia de compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, triterpenos o esteroides, saponinas, lactonas  $\alpha$ ;  $\beta$ -insaturadas y aminoácidos (tabla 7).

Los taninos son compuestos fenólicos producidos por el metabolismo secundario de las plantas. Según Hazlam E<sup>65</sup> poseen una capacidad astringente importante, la cual aumenta el número de enlaces-cruzados entre las fibras de colágeno en la matriz rica en colágeno. Kapu S et al<sup>66</sup> evidenciaron que los taninos ayudan a la vasoconstricción, reduciendo la permeabilidad vascular y produciendo una acción antiinflamatoria. Además, se sabe que poseen efecto antimicrobiano y estimulan el crecimiento de la epidermis, ayudando a la re-epitelización<sup>67</sup>, proceso que envuelve la proliferación y migración de las células que se encuentran en los bordes de las heridas, y es regulado por mecanismos que envuelven genes, factores de crecimiento, matrices extracelulares y metaloproteinasas<sup>68</sup>.

Se demostró también que compuestos como las saponinas se encuentran en mayor cantidad en el extracto metanólico obtenido. Según Jian PS y Bari SB las saponinas eliminan los radicales libres de la herida en proceso de cicatrización y aumentan el nivel de enzimas antioxidantes en el tejido<sup>69</sup>.

Además, se evidenció la presencia de terpenos en el tamizaje fitoquímico de *Ficus insípida* Willd. Se sabe que entre los compuestos terpénicos se encuentra el Lupeol en mayor cantidad<sup>70</sup>, éste actúa anclando la molécula proteínica GSK-3- $\beta$  a una enzima regulatoria importante cuya inhibición promueve la cicatrización de heridas a través de la  $\beta$ -catenina dependiente de la Vía de señalización Wnt.<sup>71</sup>

Lansky y Paavilainen han destacado el hecho que los compuestos más comunes en el látex del género *Ficus* son las proteínas, triterpenos, esteroides y los compuestos

fenólicos. Los flavonoides son compuestos bastante frecuentes en la corteza y hojas del género *Ficus* pero bastante ausentes en el látex <sup>72</sup>. Mejía y Rengifo publicaron la presencia de triterpenos y otros monoterpenos además de alcaloides en el látex de *Ficus insípida*. En otras especies del género *Ficus* se evidencia presencia variable de metabolitos.<sup>30</sup> Yadav y Srivastava<sup>73</sup> evidenciaron la presencia de glicósidos, alcaloides, taninos, flavonoides y aminoácidos en el látex de *Ficus religiosa* proveniente de la India mediante reacciones de coloración y precipitación. Wau J et al<sup>74</sup> aislaron e identificaron alcaloides por reacciones de precipitación y técnicas espectroscópicas a partir del látex del fruto de *Ficus botryocarpa* proveniente de Papúa Nueva Guinea. Rajiv y Sivaraj<sup>75</sup> publicaron la identificación de carbohidratos, taninos, glicósidos y terpenoides mediante reacciones de coloración y precipitación a partir del tallo de *Ficus religiosa* colectada en la India.

El ensayo farmacológico evidenció efecto cicatrizante de los geles elaborados a base de la mezcla del aceite de *Copaifera paupera* y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* en proporciones: 70:30; 50:50 y 30:70. Entre los grupos experimentales con un mayor porcentaje de cicatrización se encuentran los grupos G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> (50:50 y 30:70, respectivamente) con porcentaje de cicatrización 91.2 y 92.9 por ciento respecto al control negativo (tabla 10).

Reenan y Jitendra<sup>76</sup> publicaron el efecto cicatrizante del ungüento el extracto acuoso al 5 y 10 por ciento de *Ficus religiosa* colectada en India, siendo el más activo el ungüento al 10 por ciento además de mostrar diferencia estadísticamente significativa con respecto al control a 6; 12 y 18 días de inducida a heridas por un ensayo *in vivo* de corte longitudinal por el método de cicatrización de heridas escisionales en ratas. Annan y Houghton<sup>77</sup> evidenciaron el efecto cicatrizante y antimicrobiano *in vitro* mediante los métodos de estimulación del crecimiento de los fibroblastos y por micro dilución en caldo, respectivamente, de *Ficus asperifolia* colectada en Gana al 1; 10; 20 y 50 µg/mL .

Amorim et al publicaron el efecto cicatrizante de la administración oral de la oleorresina del tronco de *Copaifera paupera* colectada en Brasil a 100, 150 y 200 mg/kg sobre heridas escisionales en el lomo de ratones inducidas a diabetes mellitus con aloxano y entre los resultados más relevantes de ese estudio se encuentra que hasta el día 10 la dosis 200 mg/kg evidenció mayor efecto cicatrizante que su control

positivo administrado por vía tópica<sup>78</sup>. Ricado et al<sup>79</sup> publicaron un estudio de casos respecto al uso tradicional y la evidencia del efecto cicatrizante de la oleorresina de varias especies del género *Copaifera* y los autores concluyeron que la oleorresina de *Copaifera spp* es usado en la medicina tradicional como cicatrizante hace 500 años y que este uso es efectivo.

Tincusi et al<sup>67</sup>. En este estudio, se demostró una significativa actividad cicatrizante sobre las heridas inducidas a los ratones albinos. En el tamizaje fitoquímico realizado a el aceite de copaiba se identificó entre otros, la presencia de terpenos utilizando el reactivo de Lieberman-Burchard, por lo que bien podría tratarse de diterpenos o triterpenos, no obstante, no se desecha la posibilidad de que el aceite de copaiba contenga mayor cantidad de triterpenos; se necesitan más estudios para poder ratificar esta afirmación.

Además se sabe de la presencia de sesquiterpenos y diterpenos en diversas especies de *Copaifera* incluyendo *Copaifera officinalis* L., *Copaifera caribácea* M., *Copaifera guianenses* Desf., *Copaifera oblonguifolia* M., *Copaifera multijuga* Hayne, *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke y *Copaifera reticulata* Ducke<sup>16</sup>. Según Guzmán el aceite de *Copaifera paupera* contiene alrededor de 24 hidrocarburos sesquiterpénicos y varios diterpenos, ácidos resínicos, aceites esenciales, ácido copaífero, trementina, cubeno, ácido resinólico y  $\beta$ -cariofileno<sup>80</sup>. Siendo este último identificado como responsable de acciones antiinflamatorias, anestésico local, antimicrobial y antioxidante<sup>81</sup>. En el tamizaje fitoquímico del aceite de copaiba se identificó también la presencia de sesquiterpenos (Tabla 6) este hallazgo y los metabolitos encontrados en el extracto metanólico del látex de *Ficus inspidida* Willd nos permite deducir que el efecto cicatrizante observado es debido a una sinergia de los diversos sesquiterpenos derivados del Copaiba con efectos antiinflamatorios y antimicrobianos; y los compuestos hallados en el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd, taninos, saponinas, compuestos terpénicos y aminoácidos, los cuales poseen efectos antimicrobianos, antiinflamatorios, vasoconstrictores y antifúngicos<sup>65-71</sup>. Ya que la actividad antibacteriana previene una inflamación exagerada, proceso que impide la cicatrización<sup>82</sup> y la eliminación de microorganismos en la herida ocurre en la fase inflamatoria por parte de los macrófagos y los polimorfonucleares convierte éste proceso en indispensable para pasar a la siguiente fase de cicatrización<sup>83-87</sup>.

## CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 Conclusiones

Existen metabolitos que probablemente sean responsables de la cicatrización en el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) se identificaron sesquiterpenos y triterpenos y en el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) se hallaron taninos, aminoácidos, sapinonas y triterpenos.

Existe una proporción óptima (30:70) *Copaifera paupera* - *Ficus insípida* del gel elaborado a partir del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.

Existe sinergia entre el aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida* Willd (ojé) que influye en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.

### 5.2 Recomendaciones

- Deberían realizarse más investigaciones de tipo experimental y descriptivo; caracterización físico química: estructura química, punto de fusión y ebullición, densidad, espectros infrarrojos y ultravioleta, espectrometría de masas, termolabilidad, fotosensibilidad y estabilidad en disolución o en presencia de humedad, para evaluar la sinergia de ambas plantas en cuanto a su efecto cicatrizante.
- Realizar estudios posteriores de toxicidad y mutagenicidad en animales, para la asociación de *Copaifera paupera* y *Ficus insípida* Willd (30:70) en proporciones, respectivamente con el fin comprobar la seguridad y eficacia del productos.

## REFERENCIAS

1. Cetrángolo O; Bertranou F; Casanova L; Casalí P. EL SISTEMA DE SALUD DEL PERÚ: situación actual y estrategias para orientar la extensión de la cobertura contributiva. [internet]. Lima: EsSalud;2013[Citado 2018 Dic 07]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2401.pdf>
2. Luján E, Lizarraga Z, Mayor A, Medrano K, Medina H, Goicochea S. El servicio de Medicina complementaria de EsSalud, una alternativa en el sistema de salud peruano. Rev Med Hered [Internet]. 2014 Abr [Citado 2018 Dic 07];25(2)05-106.Disponible en:[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2014000200011&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2014000200011&lng=es)
3. Bocanegra R. Susceptibilidad bacteriana in vitro del *Enterococcus faecalis* frente a diferentes concentraciones de aceite esencial de *Copaifera officinalis*(copaiba) en comparación con hipoclorito de sodio al 2.5%. [Disertada En Internet]. Trujillo: Universidad Nacional De Trujillo; 2009 sdkjdksnsd kjadsdfsdmfdksjfkf[Citado 2018 Dic 07] ; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/7584/Tesis%20Maestr%C3%ADaX%20%20Roc%C3%ADo%20Bocanegra%20Arista.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Francia J. Actividad Antimicrobiana -In Vitro- Del Aceite De Copaiba Frente A Bacterias Patógenas [Disertada En Internet]. Lima; Instituto De Medicina Tropical Daniel Alcides Carrión; 2013[Citado 2018 Dic 07]; Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3458/francia\\_fj.pdf?sequence=1](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3458/francia_fj.pdf?sequence=1)
5. Concha F, Efecto In Vitro Del Látex De *Ficus Insípida* Sobre La Cascada De La Coagulación Sanguínea. Rev Med Hered [Internet]. 2010. Julio [Citado 2018 Dic 07];21(3):146-152.Disponible en:[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X20100\]00300006&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X20100]00300006&lng=es)
6. Amorim JL, Barros Figueiredo J, Fernandes AC, Oliveira Barros EG, Palmero C, MPalantinos MA, de Souza Ramos A, Pinto JF, de Andrade JR, Benjamim CF, Basso SL, Nasciutti LE, Dias P. Wound healing properties of *Copaifera paupera* in diabetic mice [Internet] October 31, 2017 [citado 7 de diciembre del 2018]Disponible en:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187380>. DOI: 10.1371/journal.pone.0187380

7. Amorin A, Borba Hr, Carauta Jp, Lopes D, Kaplan Ma. Anthelmintic Activity Of The Latex Of Ficus Species. J Ethnopharmacol[Internet]. 1999. Mar; [Citado 2018 Dic 07]; 64 (1999): 255–258. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874198001391>
8. García F, Gago M, Chumilla S, Gaztelu V. Nursing Management On Emergency Wound. Gerokomos [Internet]. 2013,Septiembre[Citado 2018 Dic 07];24(3):132-139.Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-928X2013000300007](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2013000300007)
9. Guerrero Marlene, Domínguez Tatiana . Cuidados De Enfermería En Pacientes Ambulatorios Con Heridas Postquirúrgicas. Servicio De Cirugía Menor. Hospital General [Disertación En Internet]. La Libertad: Universidad Estatal Península De Santa Elena;2013 [Citado 2018 Mar 22]. Disponible En: <Http://Repositorio.Upse.Edu.Ec/Xmlui/Handle/46000/1000>
10. Nueva Terapia Regenerativa Para Mejorar La Cicatrización De Heridas Agudas [Internet]. Noticia de la ciencia y la tecnología(Ncyt);2017 [Actualizada2018;Citado 2018 Mar 25].Disponible en:<https://Noticiasdelaciencia.Com/Art/23332/Nueva-Terapia-Regenerativa-Para-Mejorar-La-Cicatrizacion-De-Heridas-Agudas>
11. Lima E, Ferreira J, Silvia M, Et Al. Factors Associated With The Healing Of Complex Surgical Wounds In The Breast And Abdomen: Retrospective Cohort Study. Pubmed.gov[Internet]. 2016 [Citado 2018 Dic 07];24(811):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27737379>
12. Navarro R. Incidencia de infecciones intrahospitalarias en establecimientos de salud, Perú. Enero 2009 – diciembre 2012. Lima: Bol Epidemiol; 2012[Citado 2018 Dic07].Disponible en:<http://www.dge.gob.pe/boletines/2013/05.pdf>
13. Garro G; Quispe Z. El Protocolo: Estudio de Prevalencia de Infecciones Intrahospitalarias. Lima: Ministerio de Salud; [Citado 2018 Dic 07]. Disponible en:<http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/iih/protocolos/23.pdf>
14. Organización mundial de la Salud Internet. Geneva27, Suiza 2002. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005 citado 22 mar 2018.78p.Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/673>

14/WHO\_EDM\_TRM\_2002.1\_spa.pdf;jsessionid=1008166EE1B1A5736F8F92EFD9B5812E?sequence=1

15. Peña A, Paco O. Medicina Alternativa: Intento De Análisis. Rev UNMSM [Internet]. 1990 [Citado 2018 Dic 07] An Fac. Med [Internet]. 2007; 68(1):87-96. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/1244>. DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v68i1.1244>
16. Paivaa L, Raoa V, Gramosab N, Silveirab E. Gastroprotective Effect Of Copaifera Langsdorffii Oleo-Resin On Experimental Gastric Ulcer Models In Rats. J Ethnopharmacol [Internet]. . 1998. Aug; ; [Citado 2018 Dic 07]; 62(1):73–78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9720615>
17. Quiroga M. Estudio De Plantas Antiparasitarias De La Farmacopea Tacana: Galipea Longiflora Y Ficus Spp. [Disertada En Internet]. La Paz: Universidad Mayor De San Andrés; 2015. [Citado 2018 Dic 07] Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/7752/TM-1879.pdf?sequence=1>
18. Arunachalam K; Parimelazhagan T; Anti-inflammatory, wound healing and in-vivo antioxidant properties of the leaves of Ficus amplissima Smith. J Ethnopharmacol [Internet]. 2013 [Citado 2018 Dic 07] ; 145(1):139-145. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874112007386>
19. Murt K; Kumar U; Panchal M. Healing promoting potentials of roots of Ficus benghalensis L. in albino rats. APJTM [Internet]. 2013 [Citado 2018 Dic 07] ; 4(11):921-924. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764511602198>
20. Barléu, G.; Historia dos feitos recentemente praticados durante oito anos no Brasil, vol. 15; Coleção Reconquista do Brasil; Ed. Itatiaia: Belo Horizonte, 1974, p. 141.
21. Silva, R., Vieira, G; Sustainability of extraction and production of capaiba (Copaifera multijuga) Hayne oleoresin in Manaus, AM, Brazil. Elsevier [Internet]. 2008 [citada 29 May 2018] 256 (2008):282-288. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378112708003319>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foreco.2008.04.041>
22. Veiga J., Valdir F, Pinto A. O Gênero Copaifera L. Quim. Nova [Internet]. 2002 [Citado 2018 Dic 07] 25(2): 273-286. Disponible en :



- [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-422002000200016&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-422002000200016&script=sci_abstract). DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422002000200016>
23. Paucar S, Rojas M. Diseño de una forma Farmacéutica semisólida de aplicación tópica a base de bálsamo de copaiba con efecto cicatrizante. [Disertada En Internet]. Lima: UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS ;Lima. 2003. [Citado 2018 Dic 07] Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3458/francia\\_fj.pdf;jsessionid=FD5F888B694E35C4C8DB899B5D3D01C4?sequence=1](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3458/francia_fj.pdf;jsessionid=FD5F888B694E35C4C8DB899B5D3D01C4?sequence=1)
  24. Bruneton, J.; Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales; Lavoisier: Paris, 1993, p. 915
  25. Paiva LAF, Gurgel LA, Silva RM, Tome AR, Gramosa NV, Silveira ER, Santos FA, Rao VSN. Antiinflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorfii* on acetic acid-induced colitis in rats. Pubmed[Internet] . 2002 [citada 29 de mayo del 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14567068>
  26. Tropicos org, Species Name [Internet]. Disponible en <http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx>.
  27. Cascon V., Gilbert B. Characterization of the chemical composition of oleoresins of *Copaifera guianensis* Desf., *Copaifera duckei* Dwyer and *Copaifera multijuga* Hayne. [Internet] Phytochemistry 2000 [citada 29 de mayo del 2018]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/12141447\\_Characterization\\_of\\_the\\_chemical\\_composition\\_of\\_oleoresins\\_of\\_Copaifera\\_guianensis\\_Desf\\_Copaifera\\_duckei\\_Dwyer\\_and\\_Copaifera\\_multijuga\\_Hayne](https://www.researchgate.net/publication/12141447_Characterization_of_the_chemical_composition_of_oleoresins_of_Copaifera_guianensis_Desf_Copaifera_duckei_Dwyer_and_Copaifera_multijuga_Hayne)
  28. Leandro LM, De Sousa Vargas F, Barbosa PCS, Neves JKO, Da Silva JA, Da Veiga-Junior VF. Chemistry and biological activities of terpenoids from copaiba (*Copaifera* spp.) oleoresins. Molecules [Internet]. 2012;17(4):3866–89. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules17043866>
  29. Mejia K. Rengifo E. plantas medicinales de uso popular en la Amazonia peruana. [disertación en internet]. Lima: tarea asociación grafica educativa; 2000 [citada 2018 jun 04]. Disponible en: [http://repositorio.iiap.org.pe/bitstream/IIAP/74/2/Mejia\\_libro\\_2000.pdf](http://repositorio.iiap.org.pe/bitstream/IIAP/74/2/Mejia_libro_2000.pdf)
  30. Van Vuuren S.F. Antimicrobial activity of South African medicinal plants. J. Ethnopharmacol [Internet] 2008 [citada 2018 May 29]. 119(3):462-472.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874108003012>

31. Hutchinson J The Genera of Flowering Plants (Angiospermae). Oxford at the Clarendon Press. [Internet] England:1967 [citada 2018 Jun 04 ].Disponible en :[https://scholar.google.com.pe/scholar?hl=en&as\\_sdt=0%2C5&q=Hutchinson+J+The+Genera+of+Flowering+Plants+%28Angiospermae%29.&btnG=](https://scholar.google.com.pe/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=Hutchinson+J+The+Genera+of+Flowering+Plants+%28Angiospermae%29.&btnG=)
32. Machaca S. Efecto de *Copaifera paupera* en el aspecto clínico de la recuperación de la mucosa alveolar post exodoncia en pacientes atendidos en el salud de Juliaca, Junio-Agosto 2015. [Disertada En Internet]. Peru: Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez. 2015 [citada 2018 Jun 04]. Disponible en :<http://repositorio.uancv.edu.pe/bitstream/handle/UANCV/188/tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
33. Gómez A. Estudio Microscopico In Vitro Del Efecto Del Gel De Ficina Al 1% Sobre El Tejido Dentinario Cariado Y Tejido Dentinario Sano En Piezas Dentales Temporarias Extraidas.[Internet].Cuzco :Universidad Andina Del Cusco;2010[Citado2018Jun04].Disponible en:<http://www.cop.org.pe/bib/tesis/ALDOGOMEZCAJIGAS.pdf>
34. Pucha Luis. Evaluación de nueve accesiones de higo (*Ficus carica* L.) en la estación experimental del austro del INIAP, cantón Gualaceo provincia del Azuay-Ecuador. [Disertada En Internet]. Ecuador: UNIVERSIDAD DE CUENCA FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS MAESTRÍA EN AGROECOLOGÍA Y AMBIENTE.2016[citada 2018 Dic 27]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/25205/1/tesis.pdf>
35. Fredericksen Ts, Justiniano Mj, Rumiz D, Mcdonald E ,Aguape R. Bibosi Higuerón *Ficus* Spp. Moraceae. Santa Cruz, Bolivia: El País; 1998 [citada 2018Jun04].Disponible en:[https://www.researchgate.net/publication/303911857\\_Bibosi\\_Higueron\\_Ficus\\_spp\\_Moraceae](https://www.researchgate.net/publication/303911857_Bibosi_Higueron_Ficus_spp_Moraceae)
36. Williams DC; Sgarbieri VC; Whitaker JR; Proteolytic activity in the genus *figus*. Plant physiology [Internet]. 1968. [Citado 2018 Dic 07]; 43(7):1083-8. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16656886>.
37. Malliqui C; López J. Efecto Cicatrizante De Un Gel A Base Del Extracto Etanólico De Las Hojas De Ortiga (*Urtica Urens* L.) Y Extracto Etanólico Del Mucílago De La Sábila (*Aloe Vera* (L) Burn.) En Ratas Albinas. [

- Internet].Lima: Universidad Inca Garcilaso de la Vega;2018[Citado 2018 Dic07].Disponible en:<http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2166/Tesis%20CELESTINO%20MALLQUI20LOPEZ%20PARRA.pdf?sequence=3>
38. Woodley DT1, Chen JD, Kim JP, Sarret Y, Iwasaki T, Kim YH, O'Keefe EJ.Re-epithelialization. Human Keratinocyte locomotion. Dermatol Clin [Internet].1993[Citado 2018 Dic 07]; 11(4):641-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8222348>
  39. S K Masur; H S Dewal; T T Dinh; I Erenburg; S Petridou.Myofibroblasts differentiate from fibroblasts when plated at low density. PNAS[Internet].1996[Citado 2018 Dic 07]; 30; 93(9): 4219–4223.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC39515/>
  40. Clark RA.Fibronectin matrix deposition and fibronectin receptor expression in healing and normal skin. J Invest Dermatol[Internet].1990[Citado 2018 Dic 07]; 94(6):128S-134S. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2161886>
  41. Adzick NS; Lorenz H P.Cells, matrix,growth factors, and the surgeon. The biology of scarless fetal wound repair. PMC[Internet].1994[Citado 2018 Dic 07];220(1):10–18.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234281/>
  42. Carranza R; Huamanchaqui A. Efecto Cicatrizante De Una Crema A Base De Solanum Tuberosum (Tocosh) Y Membrana Testácea De Huevo De Gallina En Ratones Albinos Con Lesiones Por Heridas Punzo Cortantes[Disertado de internet]. Lima: Universidad Inca Garcilaso de la Vega;2017[Citado2018Dic07].Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2135/Tesis-%20Carranza%20%20Rosa-%20Huamanchaqui%20Ayme.pdf?sequence=3&isAllowed=y>.
  43. Guarín C; Quiroga P; Landínez N. Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. PMC[Internet].2013[Citado 2018 Dic 07]; (61)4:461-4: 441-448. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v61n4/v61n4a14.pdf>.
  44. Proaño J. Comprobación Del Efecto Cicatrizante De Una Crema A Base De Romero (Rosmarinusofficinalis), Matico (Piperaduncum) Y Cola De Caballo (Equisetum Arvense) En Heridas Inducidas En Ratones. [Disertado En

- Internet]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica De Chimborazo Facultad De Ciencias; 2013[Citado 2018 Dic 07]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2611/1/56T00386.pdf>
45. Mahalingam R., Semisolid Dosages: Ointments, Creams and Gels Pharmaceutical Manufacturing Handbook. [Internet] New Jersey John Wiley and Sons, Inc. 2008., Pp: 288, 291-253. [citado el 05 de Diciembre del 2018]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/978047059818.ch9>
  46. Lachman L, Lieberman H. The theory and practice of the industrial pharmacy. [Internet] 3° Edición. U.S.A.: Lea & Febiger; 1989. pp 1-31,534–535, 554-555 [citado el 05 de Diciembre del 2018]. Disponible en: [https://books.google.com.pe/books/about/The\\_Theory\\_and\\_Practice\\_of\\_Industrial\\_Ph.html?id=p\\_VsAAAAMAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.pe/books/about/The_Theory_and_Practice_of_Industrial_Ph.html?id=p_VsAAAAMAAJ&redir_esc=y)
  47. Gennaro A. Remington: farmacia. Tomo I y II. [Internet] 20° Edición. Philadelphia, U.S.A.: Médica Panamericana; 2000. pp 862-864,866–869,2219-2223,2226,2231,2235-2238. [citado el 05 de Diciembre del 2018]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/161266443/Remington-Farmacia-20Ed-Tomo-1>
  48. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation a practical guide form candidate drug selection to commercial dosage form. [Internet] U.S.A.: CRC Press; 2001. pp 2,3,8,9, 10,21,158,313,314,319-322,480,547–550 [citado el 05 de Diciembre del 2018]. Disponible en: [https://books.google.com.pe/books/about/Pharmaceutical\\_Preformulation\\_and\\_Formul.html?id=qwTLBQAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.pe/books/about/Pharmaceutical_Preformulation_and_Formul.html?id=qwTLBQAAQBAJ&redir_esc=y)
  49. Jones D. Pharmaceutics-dosage form and design. [Internet] London: Pharmaceutical Press; 2008. pp 88–98 [citado el 05 de Diciembre del 2018]. Disponible en: [http://tahirkhanbooks.synthasite.com/resources/FAS\\_Ttrack%20Pharmaceutics%20-%20Dosage%20Form%20and%20Design.pdf](http://tahirkhanbooks.synthasite.com/resources/FAS_Ttrack%20Pharmaceutics%20-%20Dosage%20Form%20and%20Design.pdf)
  50. Aulton M. Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. [Internet] 2° Edición. Reino Unido: Elsevier; 2004. pp 1-6,11,115-118,120,125,128,131,132,133,520-524 [citado el 05 de Diciembre del 2018]. Disponible en: [http://www.academia.edu/6059408/AULTON\\_-Farmacia\\_la\\_ciencia\\_de\\_l\\_dise%C3%B1o\\_de\\_formas\\_farmaceuticas](http://www.academia.edu/6059408/AULTON_-Farmacia_la_ciencia_de_l_dise%C3%B1o_de_formas_farmaceuticas)

51. Mora L. Formulación De Un Gel Cosmecéutico Antiacné A Base De Extracto De Flores De Caléndula (*Caléndula Officinalis*) Y Propòleo. [Disertada En Internet]. ECUADOR: Escuela Superior Politécnica De Chimborazo. 2013 [citado 2018 Jun 04]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/12456789/3192/1/56T00430.pdf>
52. Rowe R., Handbook of Pharmaceutical Excipients. [Internet], Londres – United King., Pharmaceutical Press., 2009., pp: 111, 118, 794 [citado el 05 de Diciembre del 2018]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/.../Handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition.pdf>
53. Lázaro Elizabeth. Preformulación y formulación de un gel reductor con extracto de toronja. [disertación en Internet] Universidad Nacional Autónoma de México; 2012 [citado el 05 de Diciembre del 2018] Disponible en: [https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis\\_lazaro\\_muniz.pdf](https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_lazaro_muniz.pdf)
54. Jimenez AL. Estudio fitoquímico y evaluación de la actividad antidermatofítica in vitro del látex de *Brosimum utile* (leche de sandi) [Internet]. Escuela superior politécnica de chimborazo; 2015. Disponible en: [http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4003/1/56T00527\\_UDCTFC.pdf](http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4003/1/56T00527_UDCTFC.pdf)
55. Lock O. Investigación fitoquímica: métodos en el estudio de productos naturales. 3a ed. Lima: Pontificia universidad católica del Perú; 2016. 287 p.
56. Shriner R, Fuson RC, Curtin DC. Identificación sistemática de compuestos orgánicos. Mexico: Limusa; 1977. 431 p
57. Durst DH, Gokel GW. Química orgánica experimental. Casellas M, Granado R, editores. Barcelona: reverte; 1985.
58. Vila JL. Tecnología farmacéutica: Formas farmacéuticas. 1a ed. Madrid: Editorial Sintesis; 2001. 586 p
59. Villegas LF, Fernández ID, Maldonado H, Torres R, Zavaleta A, Vaisberg AJ, et al. Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Perú. *J Ethnopharmacol.* 1997;55(96):193–200.
60. Howes EL, Sooy JW, Harvey SC. The healing of wounds as determined by their tensile strength. *JAMA* [Internet]. 1929;92(1):42–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.1929.02700270046011>
61. Vargas CJa. Estudio de la actividad cicatrizante y antiinflamatoria del extracto alcohólico de las hojas de *Senna reticulata* [Internet]. Universidad nacional

- mayor de san marcos;2007.Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2585/Vargas\\_cc.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2585/Vargas_cc.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
62. Gelmini F, Beretta G, Anselmi C, Centini M, Magni P, Ruscica M, et al. GC-MS profiling of the phytochemical constituents of the oleoresin from *Copaifera langsdorffii* Desf. and a preliminary in vivo evaluation of its antipsoriatic effect. *Int J Pharm* [Internet]. 2013;440(2):170–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.08.021>
  63. Gramosa N V, Silveira ER. Volatile constituents of *Copaifera langsdorffii* from the brazilian northeast. *J Essent oil Res* [Internet]. 2005;17(Mar2ch 2012):130–2.Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10412905.2005.9698853>
  64. Tincusi BM, Jiménez IA, Bazzocchi IL, Moujir LM, Mamani ZA, Barroso JP, et al. Antimicrobial terpenoids from the oleoresin of the Peruvian medicinal plant *Copaifera paupera*. *Planta Med* [Internet]. 2002;68(9):808–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-2002-34399>
  65. Haslam ,E. Practical polyphenolics:from structure to molecular recognition and physiological action [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press;1998. Pagina 422, [citado 2019 Febrero 24].Disponible en: <https://www.worldcat.org/title/practical-polyphenolics-from-structure-to-molecular-recognition-and-physiological-action/oclc/36746340>
  66. Kapu S, Ngwai Y,Kayode O, Akah P,Wambebe C,Gamaniel K.Anti-inflammatory,analgesic and anti-lymphocytic activities of the aqueous extrac of *crinum giganteum*. *J Ethnopharmacol* [Internet].2001[citado 2019 Febrero24];78(1):7-13.Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874101003087>
  67. Lopes GC, Sanches AC, Nakamura CV, Dias Filho BP, Hernandes L, de Mello JC.influence of extracts of *stryphnodendron polyphyllum* mart. and *stryphnodendron obovatum* benth. on the cicatrisation of cutaneous wounds in rats. *J Ethnopharmacol* [Internet].2005[citado 2019 Febrero 24];99(2):265-72.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894137>
  68. Santoro MM, Gaudino G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Exp Cell Res*[Internet].2005[citado 2019 Febrero 24];304(1):274-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15707592>

69. Jian PS, Bari SB. Evaluation of wound healing effect of petroleum ether and methanolic extract of *Abmoschus manihot*, *Medikik malvaceae*, *Wrightia tinctoria* R. Br. *Apocyanaceae* in rats. J [Internet]. 2010[citado 2019 Febrero 24];20:156-271. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-695X2010000500017](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2010000500017)
70. Oliveira A, Silva R, Andrade L. Further Insight into the Latex Metabolite Profile of *Ficus carica*. J. Agric. Food Chem. [Internet]. 2010[citado 2019 Febrero 24]; 58,10855–10863. Disponible en: <https://sci-hub.tw/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923221>
71. Harish BG, Krishna V, Santosh Kumar HS, Khadeer Ahamed BM, Sharath R, Kumara Swamy HM Wound healing activity and docking of glycogen-synthase-kinase-3-beta-protein with isolated triterpenoid lupeol in rats. *Phytomedicine*. [Internet]. 2008[citado 2019 Febrero 24]; 15(9):763-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222664>
72. Lansky EP, Paavilainen H. *Figs: The genus Ficus*. 1a ed. NW: CRC Press; . [Internet]. 2015 [citado 2019 Febrero 24]; 15(9):763-7. 2011. 387 p . Disponible en: <https://www.crcpress.com/Figs-The-Genus-Ficus/Lansky-Paavilainen/p/book/9781138115200>
73. Yadav YC, Srivastava DN. Nephroprotective and curative effects of *Ficus religiosa* latex extract against cisplatin-induced acute renal failure. *Pharm Biol* [Internet]. 2013.[Citado 2018 Dic 07].;51(11):1480–5. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.793718>
74. Wau J, Timi D, Harakuwe A. Isolation of Three Bioactive Phenantroindolizidine Alkaloids from the Fruit Latex of *Ficus botryocarpa* Miq. *Nat Prod Chem Res* [Internet]. 2015.[Citado 2018 Dic 07].;03(06):6–10. Disponible en: <http://www.esciencecentral.org/journals/isolation-of-three-bioactive-phenantroindolizidine-alkaloids-from-the-fruit-latex-of-ficus-botryocarpa-miq-2329-6836-1000197.php?aid=64864>
75. Rajiv P, Sivaraj R. Screening for phytochemicals and antimicrobial activity of aqueous extract of *Ficus religiosa* LINN. *Int J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2012.[Citado 2018 Dic 07].;4(SUPPL. 5):207–9. Disponible en: <https://doi.org/>
76. Reena G, Jitendra G. Ointment of methanolic extract of *Ficus religiosa*: A traditional approach in wound healing in rats. *Int J Pharm Sci Res* [Internet].

- 2016.[Citado 2018 Dic 07].;7(12):5006–11.Disponible en:[http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613929365%255Cnhttp://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(12\).5006-11%255Cnhttp://vb3lk7eb4t.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=09758232&id=doi:10.13040%252FIJPSR.0975-8232.7%252](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613929365%255Cnhttp://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(12).5006-11%255Cnhttp://vb3lk7eb4t.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=09758232&id=doi:10.13040%252FIJPSR.0975-8232.7%252)
77. Annan K, Houghton PJ. Antibacterial, antioxidant and fibroblast growth stimulation of aqueous extracts of *Ficus asperifolia* Miq. and *Gossypium arboreum* L., wound-healing plants of Ghana. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2008.[Citado 2018 Dic 07].;119:141–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.06.017>
78. Amorim JL, Figueiredo J de B, Amaral ACF, Barros EG de O, Palmero C, MPalantinos MA, et al. Wound healing properties of *Copaifera paupera* in diabetic mice. *PLoS One* [Internet]. 2017.[Citado 2018 Dic 07].;12(10):1–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187380>
79. Ricardo LM, Dias BM, Mügge FLB, Leite V V., Brandão MGL. Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2018.[Citado 2018 Dic 07].;219(9):319–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.042>
80. Mejia K, Rengifo E. Plantas medicinales de la amazonia peruana. 1ra edición. Peru: instituto de investigaciones; [Internet] Lima: Enrique Uldemolins 2015.[Citado 2018 Dic 07]. Disponible en : <http://www.iiap.org.pe/Upload/Publicacion/L017.pdf>
81. Santos A; Ueda T; Benedito P; Dias F; Valdir F; Veiga J; Pinto A, Nakamura C. Effect of Brazilian copaiba oils on *Leishmania amazonensis*. *J Ethnopharmacol*[Internet] 2008[Citado 2018 Dic 07]; 20; 120(2): 204–208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/18775772/citedby/?tool=pubmed> . DOI: 10.1016/j.jep.2008.08.007
82. Robson MC. Growth factors as wound healing agents. *Curr Opin Biotechnol*. [Internet]. 1991[Citado 2018 Dic 07]; 1991;2(6):863–867. Diponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958166905801223> DOI:[https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(05\)80122-3](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(05)80122-3)
83. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound Healing and Skin Regeneration. Cold Spring



- Harb Symp Perspect Med. [Internet] 2015[Citado 2018 Dic 07]; 5(1):1–12.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292081/> . DOI: 10.1101/cshperspect.a023267
- 84.Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. Sci Transl Med. [Internet] 2014 [Citado 2018 Dic 07];3;6(265):265sr6.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473038>.DOI:10.1126/scitranslmed.3009337
- 85.Harper D, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. Surg (United Kingdom). [Internet] 2011[Citado 2018 Dic 07];29(10):475–479. Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263931911001323>.
- 86.LeBert DC, Huttenlocher A. Inflammation and wound repair. Semin Immunol [Internet]. 2014[Citado 2018 Dic 07];26(4):315–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.04.007>
- 87.Gantwerker EA, Hom DB. Skin: Histology and physiology of wound healing. Clin Plast Surg. [Internet] 2011[Citado 2018 Dic 07]; ;19(3):441-53.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856533>.DOI:10.1016/j.fsc.2011.06.009

## **ANEXO**

## Anexo 1. Matriz de consistencia

EFECTO CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO A PARTIR DE LA COMBINACIÓN DEL ACEITE DE <i>COPAIFERA PAUPERA</i> (COPAIBA) Y EL EXTRACTO METANÓLICO DEL LÁTEX DE <i>FICUS</i>					
PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES		METODOLOGÍA
¿El gel elaborado a partir de la combinación del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) tendrá efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?	Evaluar el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos del gel elaborado a partir de la combinación del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé),	El gel elaborado a partir de la combinación del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) tiene efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos	VARIABLE INDEPENDIENTE	INDICADORES	TIPO
			gel elaborado a partir de la combinación del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé)	-Flexibilidad	-Experimental Transversal
PROBLEMAS ESPECÍFICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPOTESIS ESPECÍFICAS	VARIABLE DEPENDIENTE	INDICADORES	NIVEL
1. ¿Existirán metabolitos mayoritarios responsables de la cicatrización en el aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé)?	1. Identificar los metabolitos mayoritarios responsables de la cicatrización obtenido a partir del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé).	1. Existen metabolitos responsables de la cicatrización en el aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) responsables de la cicatrización.	Efecto cicatrizante	Tamaño de la cicatriz	Cuantitativo - Aplicativo
2. ¿Existirá una proporción óptima del gel elaborado a partir de la combinación del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?	2. Determinar la proporción óptima del gel elaborado a partir de la combinación del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) que influye en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.	2. Existe una proporción óptima del gel elaborado a partir del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.			DISEÑO
¿Existirá sinergia entre el aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?	3. Comprobar si existe sinergia entre el aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) que influya en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.	3. Existe sinergia entre el aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) y el extracto metanólico del látex de <i>Ficus insípida Willd</i> (ojé) que influye en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.			Experimental

**Anexo 2.** Certificación de la planta *Copaifera paupera* por el Museo de Historia Natural de la UNMSN



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

**CONSTANCIA N° 281-USM-2018**

El JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (planta estéril) recibida de **Natalia Andrea Mendoza Elías**; estudiante de la Universidad Garcilaso de la Vega, ha sido estudiada y clasificada como: ***Copaifera paupera* (Herzog) Dwyer** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

**DIVISION: MAGNOLIOPHYTA**

**CLASE: MAGNOLIOPSIDA**

**SUBCLASE: ROSIDAE**

**ORDEN: FABALES**

**FAMILIA: CAESALPINIACEAE**

**GENERO: *Copaifera***

**ESPECIE: *Copaifera paupera* (Herzog) Dwyer**

Nombre vulgar: "Copaiba"


Determinado por: Blgo. Severo Baldeón Malpartida

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 05 de Setiembre de 2018



ACE/sdb

  
**Mag. ASUNCIÓN A. CAÑO ECHEVARRÍA**  
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

**Anexo 3.** Certificación de la planta *Ficus insípida* Willd por el Museo de Historia Natural de la UNMSN



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

**CONSTANCIA N° 325-USM-2018**

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (planta estéril), recibida de **Natalia Andrea Mendoza Elias**, estudiante de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, ha sido estudiada y clasificada como: ***Ficus insípida* Willd**; y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

**DIVISION: MAGNOLIOPHYTA**

**CLASE: MAGNOLIOPSIDA**

**SUB CLASE: HAMAMELIDAE**

**ORDEN: URTICALES**

**FAMILIA: MORACEAE**

**GENERO: *Ficus***

**ESPECIE: *Ficus insípida* Willd**

Nombre vulgar: "Ficus".

Determinado por: Mg. Hamilton Beltrán S.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

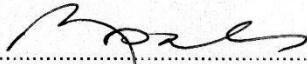
Lima, 07 de setiembre de 2018



**Mg. ASUNCIÓN CANO ECHEVARRIA**  
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

ACE/ddb

**Anexo 4.** Certificado Sanitario de los ratones *Mus musculus* otorgado por el INS

<b>INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO</b>			
<b>CERTIFICADO SANITARIO N°</b>		<b>232 - 2018</b>	
Producto	: Ratón albino	Lote N°	: M-34-2018
Especie	: <u>Mus musculus</u>	Cantidad	: 48
Cepa	: Balb/c/CNPB	Edad	: 2 meses
Peso	: Mayores 25 g.	Sexo	: hembra
Guía de remisión	: 036311	Destino	:
Chorrillos	: 24 - 08 - 2018		
<p>El Médico Veterinario, que suscribe, <b>Arturo Rosales Fernández</b>. Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias * .</p> <p>*Referencia : P.R.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p> <p>Chorrillos, 24 de agosto del 2018</p> <p>(Fecha de emisión del certificado)</p>			
<b>NOTA:</b> El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.		 M.V. Arturo Rosales Fernández. C.M.V.P. 1586	



**Anexo 5.** Ficha de recolección de datos para la evaluación del tamizaje fitoquímico

**Ficha de recolección de datos**

**Para la evaluación del tamizaje fitoquímico para el  
aceite de *Copaifera paupera* “copaiba” y el látex de  
*Ficus insipida* Willd “oje”.**

**Fecha y lugar de recolección de las especies vegetales:**

A:.....  
B:.....

**Técnica de extracción:** A: .....; B: .....

**Disolvente de extracción:** A: .....; B: .....

**Tiempo de extracción:** A: .....; B: .....

**Volumen extraído:** A: .....; B: .....

**Volumen usado para cada ensayo:** A: .....; B: .....

**Ensayo de tamizaje fitoquímico:**

A) Aceite de *Copaifera paupera*

	Ensayos															
	Borntrager	FeCl <sub>3</sub>	Liebermann-Burchard	Dragendorff	Mayer	Wagner	Baljet	Gelatina	Gelatina-sal	NaOH	Benedict	Fehling	Molish	Shinoda	Espuma	Baeyer
Reactivos																
Observaciones																

+++ : Muy intenso; ++ : Moderado; + : Leve; - : Ausencia.

B) Látex de *Ficus Insípida* Willd

	Ensayos															
	Borntrager	FeCl <sub>3</sub>	Liebermann-Burchard	Dragendorff	Mayer	Wagner	Baljet	Gelatina	Gelatina-sal	NaOH	Benedict	Fehling	Molish	Shinoda	Espuma	Ninhidrina
Reactivos																
Observaciones																

+++ : Muy intenso; ++ : Moderado; + : Leve; - : Ausencia.

**Evaluadores**

.....

**Anexo 6.** Validaciones de la ficha de recolección de datos para la evaluación del tamizaje fitoquímico.

**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO (FICHA DE**  
**RECOLECCIÓN DE DATOS)**

**I. DATOS GENERALES**

1.1.- Apellidos y nombres del experto: SONIA RIVERA PASO CANOVI  
 1.2.- Cargo e institución donde labora: DOCTORA UNGA  
 1.3.- Título profesional: D.E. FARMACIA  
 1.4.- Grado académico: DOCTORA EN F.F.B.  
 1.5.- Instrucciones: Luego de analizar las fichas de recolección de datos y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que, en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
Claridad	La ficha de recolección de datos está formulado con un lenguaje apropiado.				X	
Objetividad	La ficha de recolección de datos evidencia recojo de datos objetivos.					X
Actualidad	La ficha de recolección de datos se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					X
Organización	La ficha de recolección de datos tiene una organización lógica.					X
Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.				X	
Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención				X	
Consistencia	Se basa en aspectos técnicos científicos de la farmacéutica como de la bioquímica.					X
Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación.				X	
Pertinencia	La ficha de recolección de datos muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
Total						

Donde: 1.-Muy poco 2.-Poco 3.-Regular 4.-Aceptable 5.-Muy aceptable

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: ACUSA

III. Valoración total: 46

Firma: [Firma]

C.D. 8582

11-20	No válida, reformular
21-30	No válida, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar



**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO (FICHA DE**  
**RECOLECCIÓN DE DATOS)**

**I. DATOS GENERALES**

1.1.- Apellidos y nombres del experto: ARANGUREN BELAUNDE Luis Antonio  
 1.2.- Cargo o institución donde labora: DOCENTE, Enc. de Fs y Bioquímica UBGV  
 1.3.- Título profesional: QUÍMICO Farmacéutico y Bioquímico  
 1.4.- Grado académico: MAESTRO  
 1.5.- Instrucciones: Luego de analizar las fichas de recolección de datos y coherar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que, en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
Cientif.	La ficha de recolección de datos está formulada con un lenguaje apropiado.					X
Objetividad	La ficha de recolección de datos evidencia recojo de datos objetivos.					X
Actualidad	La ficha de recolección de datos se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.				X	
Organización	La ficha de recolección de datos tiene una organización lógica.					X
Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.					X
Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención.					X
Consistencia	Se basa en aspectos técnicos científicos de la farmacéutica como de la bioquímica.				X	
Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación.					X
Pertinencia	La ficha de recolección de datos muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
Total						48

Donde: 1.-Muy poco 2.-Poco 3.-Regular 4.-Aceptable 5.-Muy aceptable

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: VALIDADO y Listo para Aplicar

III. Valoración total: VALIDADO

Firma:

Hg. Luis Aranguren

13/04/19

11-20	No válida, reformular
21-30	No válida, modificar
31-40	Válida, mejorar
41-50	Válida, aplicar

**Anexo 7.** Ficha de recolección de datos para la evaluación del efecto cicatrizante del gel

**Ficha de recolección de datos**

**Para la evaluación del efecto cicatrizante del gel elaborado a partir la combinación del aceite de *Copaifera paupera* “copaiba” y el látex de *Ficus insipida* Willd “oje” en heridas inducidas a ratones albinos**

Animales de experimentación: .....

Sexo de animales de experimentación: .....

Agente inductor: .....

Fecha de inicio del ensayo: .....

Fecha de finalización del ensayo: .....

Via de administración de los tratamientos: .....

Frecuencia de aplicación de los tratamientos: .....

Hora de la aplicación de los tratamientos: .....

N° raton	Tensión (g) necesaria para abrir las heridas						
	Grupos						
	G <sub>N</sub> HERIDA	G <sub>P</sub> HERIDA+ CREMA NODIAL®	G <sub>1</sub> HERIDA+ GEL A BASE DE COPAIBA PAUPERA	G <sub>2</sub> HERIDA+ GEL A BASE DE FICUS INSIPIDA	G <sub>3</sub> HERIDA+ GEL A BASE DE COPAIBA PAUPERA + FICUS INSIPIDA	G <sub>4</sub> HERIDA+ GEL A BASE DE COPAIBA PAUPERA + FICUS INSIPIDA	G <sub>5</sub> HERIDA+ GEL A BASE DE COPAIBA PAUPERA + FICUS INSIPIDA
1							
2							
3							
4							
5							
6							

**Evaluadores**

.....



**Anexo 8.** Validaciones de la ficha de recolección de datos para la evaluación del efecto cicatrizante del gel

**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO (FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS)**

**I. DATOS GENERALES**

1.1.- Apellidos y nombres del experto: OSCAR FLORES López  
 1.2.- Cargo e institución donde labora: Docente U.I.G.V.  
 1.3.- Título profesional: Q.F.  
 1.4.- Grado académico: Q.F.  
 1.5.- Instrucciones: Luego de analizar las fichas de recolección de datos y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que, en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
Claridad	La ficha de recolección de datos está formulado con un lenguaje apropiado.					X
Objetividad	La ficha de recolección de datos evidencia recojo de datos objetivos.					X
Actualidad	La ficha de recolección de datos se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					X
Organización	La ficha de recolección de datos tiene una organización lógica.				X	
Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.				X	
Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención					X
Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de la farmacéutica como de la bioquímica.				X	
Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación.					X
Pertinencia	La ficha de recolección de datos muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.				X	
Total						

Donde: 1.-Muy poco 2.-Poco 3.-Regular 4.-Aceptable 5.-Muy aceptable

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: APLICA

III. Valoración total: 45

11-20	No válida, reformular
21-30	No válida, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar

Firma: \_\_\_\_\_

Q.F. OSCAR FLORES López  
C.Q.F.P. 19190

**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO (FICHA DE**  
**RECOLECCIÓN DE DATOS)**

**I. DATOS GENERALES**

1.1.- Apellidos y nombres del experto: Pineda Pérez Neuman Mario  
 1.2.- Cargo e institución donde labora: COORDINADOR ACADÉMICO  
 1.3.- Título profesional: Enfermero  
 1.4.- Grado académico: MAESTRÍA  
 1.5.- Instrucciones: Luego de analizar las fichas de recolección de datos y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que, en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
Claridad	La ficha de recolección de datos está formulado con un lenguaje apropiado.					X
Objetividad	La ficha de recolección de datos evidencia recojo de datos objetivos.					X
Actualidad	La ficha de recolección de datos se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.				X	
Organización	La ficha de recolección de datos tiene una organización lógica.					X
Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.					X
Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención					X
Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de la farmacéutica como de la bioquímica.				X	
Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación.					X
Pertinencia	La ficha de recolección de datos muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
Total						48

Donde: 1.-Muy poco 2.-Poco 3.-Regular 4.-Aceptable 5.-Muy aceptable

**II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:** .....

III. Valoración total: VALIDADO C/50 Para Aplicar

Firma: Mario Pineda



O.F. Neuman M. Pineda Pérez  
 Coordinador Académico

11-20	No válida, reformular
21-30	No válida, modificar
31-40	Válida, mejorar
41-50	Válida, aplicar

## Anexo 9. Evidencia de Ensayo Farmacológico



**Figura 7.** Depilación del tercio dorsal



**Figura 8.** Corte incisional de los ratones



**Figura 9.** Medida del corte



**Figura 10.** Administración de geles a los ratones albinos



**Figura 11.** Fuerza de tensión



**Figura 12.** Pesada de la arena utilizada en la fuerza de tensión



